GEMA

Guia Espanyola per al Maneig de l'Asma

www.gemasma.com

ASSOCIACIÓ ASMATOLÒGICA CATALANA (AAC)

GRUPO DE RESPIRATORIO DE ATENCIÓN PRIMARIA (GRAP)

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA RURAL Y GENERALISTA (SEMERGEN)

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA (SENP)

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA (SEPAR)

SOCIETAT CATALANA DE MEDICINA FAMILIAR I COMUNITÀRIA (scmfic)

SOCIETAT CATALANA DE PNEUMOLOGIA (SOCAP)

Guia Espanyola per al Maneig de l'Asma (GEMA)

Guia Espanyola per al Maneig de l'Asma (GEMA)

www.gemasma.com

GRUPO DE RESPIRATORIO DE ATENCIÓN PRIMARIA (GRAP)

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA (SEPAR)

ASSOCIACIÓ ASMATOLÒGICA CATALANA (AAC)

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA RURAL Y GENERALISTA (SEMERGEN)

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA (SENP)

SOCIETAT CATALANA DE PNEUMOLOGIA (SOCAP)

SOCIETAT CATALANA DE MEDICINA FAMILIAR I COMUNITÀRIA (scmfic)

PARTICIPANTS

ÁLVAREZ GUTIÉRREZ, Francisco Javier
Pneumologia. Coordinador zona sud i redactor. Hospital Virgen del Rocío i Centro de Especialidades Fleming. Sevilla.

ANTÓ BOQUE, Josep Maria
Epidemiologia. Redactor. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Barcelona

CABRERA NAVARRO, Pedro
Pneumologia. Redactor. Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

CARRASCO CARRASCO, Eduardo
Atenció primària (SEMERGEN). Redactor. Centro de Salud Abarán. Múrcia.

CASAN CLARÀ, Pere
Pneumologia. Coordinador de pneumologia i redactor. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

COBOS BARROSO, Nicolás
Pneumologia pediàtrica. Coordinador de pediatria i redactor. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

De DIEGO DAMIA, Alfredo
Pneumologia. Redactor. Hospital Universitario La Fe. València.

DROBNIC MARTÍNEZ, Franchek
Medicina de l'activitat física i de l'esport. Redactor. Centre d'Alt Rendiment (CAR). Barcelona.

DUCE GRACIA, Fernando
Pneumologia i al·lergologia. Redactor. Hospital Clínico Universitario. Saragossa.

ESPINOSA DE LOS MONTEROS GARDE, María José
Pneumologia. Redactora. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

GARCÍA MARCOS ÁLVAREZ, Luis
Pneumologia pediàtrica. Redactor. Àrea de pediatria. Universidad de Murcia.

GINER DONAIRE, Jordi
Diplomat en infermeria. Redactor. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

GONZÁLEZ CORREALES, Ramón
Atenció primària (SEMERGEN). Redactor. Centro de Salud Piedrabuena. Ciudad Real.

GONZÁLEZ PÉREZ-YARZA, Eduardo
Pneumologia pediàtrica. Redactor. Hospital Donostia. Sant Sebastià.

HERNÁNDEZ HUET, Enric
Medicina de família (GRAP). Redactor. Equip Atenció Primària Granollers 2 Nord. Barcelona.

HERNÁNDEZ ÚRCULO, José
Atenció primària (SEMERGEN). Redactor. Centro de Salud La Vega-Zapatón. Torrelavega (Cantàbria).

HIDALGO REQUENA, Antonio
Atenció primària (SEMERGEN). Redactor. Centro Salud Lucena. Còrdova.

LLAUGER ROSSELLÓ, María Antonia
Medicina de família (GRAP). Coordinadora GRAP i redactora. Equip Atenció Primària Encants (CAP Maragall). Barcelona.

LÓPEZ VIÑA, Antolín
Pneumologia. Coordinador zona centre i redactor. Hospital Puerta de Hierro. Madrid.

MALDONADO PÉREZ, José Antonio
Pneumologia. Redactor. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

MARTÍN OLMEDO, Pablo
Medicina de família (GRAP). Redactor. Centro de Salud Casa de Mar. Cadis.

MARTÍNEZ GONZÁLEZ, Agustín
Medicina de família (GRAP). Redactor. Centro de Salud La Paz. Biscaia.

MAYAYO ULIBARRI, María Luisa
Diplomada en infermeria. Redactora. Unidad de Tabaquismo. Instituto Salud Pública Comunidad de Madrid. Madrid.

PÉREZ FRÍAS, Francisco Javier
Pneumologia pediàtrica. Redactor. Hospital Materno Infantil. Màlaga.

PERPIÑÁ TORDERA, Miguel
Pneumologia. Revisor extern.
Hospital Universitario La Fe. València.

PICADO VALLES, César
Pneumologia. Revisor extern.
Hospital Clínic. Barcelona.

PLAZA MORAL, Vicente
Pneumologia. Coordinador general i redactor.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

QUINTANO JIMÉNEZ, José Antonio
Atenció primària (SEMERGEN) i pneumologia.
Coordinador SEMERGEN i redactor. Centro de Salud Lucena. Còrdova.

ROMÁN RODRÍGUEZ, Miguel
Medicina de família (GRAP). Redactor.
Centre de Salut Son Pisà. Palma de Mallorca.

SANCHIS ALDÁS, Joaquín
Pneumologia. Revisor extern.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

VEREA HERNANDO, Héctor
Pneumologia. Redactor.
Hospital Universitario Juan Canalejo. La Corunya.

VILLA ASENSI, José Ramón
Pneumologia pediàtrica. Redactor.
Hospital del Niño Jesús. Madrid.

NOGALES SORIANO, Raquel
Secretaria tècnica. Barcelona

COMITÈ EXECUTIU GEMA

PLAZA MORAL, Vicente
Coordinador general

ÁLVAREZ GUTIÉRREZ, Francisco Javier
Coordinador zona sud.

CASAN CLARÀ, Pere
Coordinador pneumologia.

COBOS BARROSO, Nicolás
Coordinador pneumologia pediàtrica.

LÓPEZ VIÑA, Antolín
Coordinador zona centre.

LLAUGER ROSSELLÓ, María Antonia
Coordinadora medicina de família – GRAP

QUINTANO JIMÉNEZ, José Antonio
Coordinador atenció primària – SEMERGEN

SOCIETATS CIENTÍFIQUES I ASSOCIACIONS PARTICIPANTS

Associació Asmatològica Catalana
(AAC)

Grupo de Respiratorio de Atención Primaria
(GRAP)

Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista
(SEMERGEN)

Sociedad Española de Neumología Pediátrica
(SENP)

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
(SEPAR)

Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària
(scmfic)

Societat Catalana de Pneumologia
(SOCAP)

ÍNDEX

Pròleg ---------- IX

Llistat d'acrònims ---------- X

1. Definició ---------- 1

2. Epidemiologia ---------- 1
2.1 Prevalença
2.1.1 En l'adult
2.1.2 En l'infant
2.2 Mortalitat
2.3 Impacte socioeconòmic
2.4 Història natural

3. Factors de risc ---------- 3
3.1 Genètica
3.2 Factors ambientals
3.2.1 Al·lergògens
3.2.2 La hipòtesi de la higiene
3.2.3 Factors nutricionals
3.2.4 Factors neonatals
3.2.5 Tabac i contaminació
3.3 Factors desencadenants
3.3.1 Directes
3.3.2 Indirectes

4. Patogènia ---------- 4
4.1 Cèl·lules i mediadors
4.1.1 Cèl·lules dendrítiques
4.1.2 Mastòcits
4.1.3 Limfòcits
4.1.4 Eosinòfils
4.1.5 Altres cèl·lules inflamatòries
4.1.6 Cèl·lules estructurals de la paret bronquial
4.2 Inflamació
4.2.1 Epiteli bronquial
4.2.2 Membrana basal
4.2.3 Capil·lars sanguinis
4.2.4 Glàndules mucoses
4.2.5 Múscul llis
4.2.6 Fibroblasts
4.2.7 Matriu conjuntiva extracel·lular
4.2.8 Adventícia bronquial
4.3 Fisiopatologia
4.3.1 Hiperresposta bronquial
4.3.2 Obstrucció bronquial

5. Diagnòstic ---------- 8
5.1 Clínica
5.2 Funció pulmonar
5.2.1 En l'adult
5.2.2 En l'infant
5.3 Al·lèrgia
5.4 Marcadors de la inflamació

6. Classificació clínica ---------- 12
6.1 En l'adult
6.2 En l'infant

7. Tractament de la crisi d'asma ---------- 13
7.1 En l'adult
7.1.1 Atenció al domicili del pacient
7.1.2 Atenció en consultes extrahospitalàries
7.1.3 Atenció al servei d'urgències hospitalàries
7.2 En l'infant
7.2.1 Valoració de la crisi
7.2.2 Tractament
7.3 Criteris d'alta hospitalària

8. Tractament farmacològic de manteniment ---------- 17
8.1 Objectius i criteris de control
8.2 En l'adult
8.2.1 Asma intermitent
8.2.2 Asma persistent lleu
8.2.3 Asma persistent moderada
8.2.4 Asma persistent greu
8.2.5 Reducció-manteniment de la teràpia controladora
8.3 En l'infant
8.3.1 Asma episòdica ocasional
8.3.2 Asma episòdica freqüent
8.3.3 Asma persistent moderada
8.3.4 Asma persistent greu
8.4 Inhaladors i nebulitzadors
8.5 Immunoteràpia

9. Tractament no farmacològic ---------- 22
9.1 Mesures d'evitació de l'exposició a al·lergògens
9.1.1 Àcars
9.1.2 Fongs
9.1.3 Al·lergògens animals

9.1.4 Escarabats
9.1.5 Pòl·lens
9.2 Deshabituació tabàquica
9.3 Evitació de fàrmacs desencadenants
9.3.1 Àcid acetilsalicílic i altres antiinflamatoris no esteroides (AINE)
9.3.2 Betablocadors
9.3.3 Altres fàrmacs

10. Altres tractaments ----------24
10.1 Vacuna antigripal i antipneumocòccica
10.1.1 Vacuna antigripal
10.1.2 Vacuna antipneumocòccica
10.2 Homeopatia i medicina alternativa
10.2.1 Homeopatia
10.2.2 Acupuntura
10.2.3 Altres

11. Educació del pacient amb asma ----------24
11.1 Objectius i requisits mínims
11.2 Programa/contingut
11.2.1 Requisits per millorar la comunicació amb els pacients
11.2.2 Requisits bàsics per informar sobre l'asma i instruir sobre les habilitats necessàries per seguir el tractament
11.3 Plans d'autocontrol

12. Consideracions especials ----------26
12.1 Rinitis i poliposis associades a l'asma
12.2 Resposta asmàtica a l'exercici
12.2.1 Diagnòstic
12.2.2 Prevenció i tractament
12.3 Asma de control difícil
12.3.1 Anatomia patològica
12.3.2 Tipus
12.3.3 Diagnòstic
12.3.4 Tractament
12.4 Asma i intolerància a antiinflamatoris no esteroides
12.4.1 Clínica
12.4.2 Diagnòstic
12.4.3 Tractament
12.5 Asma ocupacional
12.5.1 Asma ocupacional sense període de latència
12.5.2 Asma ocupacional amb període de latència
12.6 Asma de risc vital
12.6.1 Causes
12.6.2 Pronòstic
12.7 Asma i embaràs
12.7.1 Efectes de l'embaràs sobre l'asma
12.7.2 Efectes de l'asma sobre l'embaràs
12.7.3 Tractament de l'asma durant l'embaràs
12.8 Malaltia per reflux gastroesofàgic
12.8.1 Mecanismes
12.8.2 Diagnòstic
12.8.3 Tractament
12.9 Eosinofílies pulmonars
12.9.1 Aspergil·losi broncopulmonar al·lèrgica (ABPA)
12.9.2 Síndrome de Churg-Strauss (SCS)
12.10 Disfunció de les cordes vocals
12.10.1 Prevalença
12.10.2 Patogènia-clínica
12.10.3 Diagnòstic
12.10.4 Tractament
12.11 Bronquitis eosinofílica

13. Consideracions generals ----------34
13.1 Cronograma de visites recomanades
13.2 Coordinació entre especialitats mèdiques

14. Recomanacions dels pacients adreçades al personal sanitari ----------35

Bibliografia ----------36

PRÒLEG

Els canvis que s'han produït en el coneixement i en el tractament de l'asma en els darrers anys feien necessària l'actualització de les guies i els consensos anteriors. De vegades, s'ha criticat el nombre excessiu de guies que es publiquen i que, d'altra banda, després tenen poca repercussió en la pràctica clínica de la majoria dels facultatius. També s'ha qüestionat la necessitat d'editar guies d'àmbit local, si tenim en compte que periòdicament es publiquen guies de gran repercussió mundial (*Global Initiative for Asthma, GINA*) o de referència obligada, atesa la seva elaboració acurada i els seus continguts impecables (*British guideline on the management of asthma*). Això no obstant, i malgrat les crítiques esmentades, l'opinió majoritària recolza la seva publicació, perquè les guies han contribuït a universalitzar termes i conceptes, i són documents essencials per a la docència en l'àmbit de l'asma, que recullen recomanacions de correcta pràctica clínica i són de referència obligada. D'altra banda, la mateixa GINA aconsella editar guies locals que reflecteixin les necessitats assistencials, terapèutiques i de recursos de cada cultura, i que la ciència ha avalat mitjançant l'evidència disponible. Amb aquest esperit, l'*objectiu* d'aquesta nova guia era elaborar un document redactat per experts en el tema, que recollís els canvis ocorreguts en els darrers anys.

Per a l'elaboració d'aquesta guia, liderada per la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), es va buscar el suport de totes les persones involucrades en el maneig de l'asma al nostre país. Així doncs, es va convidar un gran nombre de societats i persones a col·laborar-hi. En la seva redacció han intervingut, a més de pneumòlegs prestigiosos en aquest àmbit, altres metges d'atenció primària, pediatres i, fins i tot, puntualment, alguns especialistes que també hi estan relacionats, com ara epidemiòlegs, al·lergòlegs i metges de l'activitat física i de l'esport, a més de diplomats en infermeria, tot plegat amb la supervisió dels mateixos pacients. Hi han participat, de forma oficial, la SEPAR, la SENP (Sociedad Española de Neumología Pediátrica), la SEMERGEN (Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista), el GRAP (Grupo de Respiratorio de Atención Primaria) i l'AAC (Associació Asmatològica Catalana).

Atès que el coneixement científic és universal i públic, és lògic que la majoria de les guies s'assemblin. Això no obstant i pel fet de ser d'àmbit local, aquesta guia no només s'ha adequat a la nostra realitat assistencial, de recursos i farmacològica, com hem comentat anteriorment, sinó que ha buscat i ha citat expressament les dades publicades corresponents al nostre país, tant pel que fa a l'epidemiologia com a la clínica. Per tant, aquest document no és sols una versió de la GINA en castellà, sinó que aporta alguns continguts i característiques diferents. Quant al disseny, s'ha volgut que la redacció fos concisa i clara i, tenint en compte que s'adreça principalment al metge assistencial, s'hi han inclòs el major nombre possible de taules i algoritmes i s'han utilitzat els nivells d'evidència habituals. També es va optar per incorporar-hi de forma resumida una àmplia mostra de tot el coneixement sobre la malaltia, incloent-hi aspectes anatomopatològics, epidemiològics, clínics, terapèutics i educacionals. Potser caldria destacar, per la seva originalitat, la idea d'englobar en un sol document diversos algoritmes i recomanacions terapèutics que fins ara estaven dispersos en altres guies.

Creiem que aquest text, elaborat de manera interdisciplinària, servirà d'eina de consulta pràctica tant per al metge generalista com per al pediatra o el pneumòleg. Per tot això, aquesta guia pretén erigir-se en el document de referència espanyol per al maneig de l'asma. D'aquí prové el seu nom: GEMA (GUIA ESPANYOLA PER AL MANEIG DE L'ASMA).•

Dr. Vicente Plaza *(coordinador)*
en representació dels redactors

LLISTAT D'ACRÒNIMS

AA-β_2	Agonista beta-adrenèrgic
AA-β_2-AC	Agonista beta-adrenèrgic d'acció curta
AA-β_2-AL	Agonista beta-adrenèrgic d'acció llarga
AAC	Associació Asmatològica Catalana
AAS	Àcid acetilsalicílic
ABPA	Aspergil·losi broncopulmonar al·lèrgica
ACD	Asma de control difícil
AGA	Agudització greu de l'asma
AINE	Antiinflamatori no esteroide
ANCA	Anticossos anticitoplasma de neutròfils
AO	Asma ocupacional
ARLT	Antagonista dels receptors de leucotriens
ARV	Asma de risc vital
BE	Bronquitis eosinofílica
COX	Ciclooxigenasa
EAACI	Acadèmia Europea d'Al·lèrgia i Immunologia Clínica
ECRHS	Estudi europeu de salut respiratòria
i.v.	Via intravenosa
$FEF_{25-75\%}$	Flux expiratori forçat en l'interval entre el 25 i el 75% de la corba
FEV_1	Volum expiratori forçat en el primer segon
FiO_2	Fracció inspiratòria d'oxigen
FVC	Capacitat vital forçada
GC	Glucocorticoides
GCI	Glucocorticoides inhalats
GEMA	Guia espanyola per al maneig de l'asma
GINA	Global Initiative for Asthma
GM-CSF	Factor estimulador de les colònies de granulòcits i macròfags
GRAP	Grupo de Respiratorio de Atención Primaria
HRB	Hiperresposta bronquial
IECA	Inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina
IFN	Interferó
Ig	Immunoglobulina
IL	Interleucina
IP	Inhalador pressuritzat
ISAAC	International Study of Asthma and Allergy in Childhood
MPOC	Malaltia pulmonar obstructiva crònica
NO	Òxid nítric
PBD	Prova broncodilatadora
PEF	Flux expiratori màxim
RADS	Síndrome de disfunció reactiva de les vies aèries
RAE	Resposta asmàtica a l'exercici
RANTES	Quimiocina de regulació per activació expressada i secretada per limfòcits T
RGE	Reflux gastroesofàgic
$SatO_2$	Saturació d'oxihemoglobina (percentatge)
SCS	Síndrome de Churg-Strauss
SEMERGEN	Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista
SENP	Sociedad Española de Neumología Pediátrica
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
TAC	Tomografia computada
TLC	Capacitat pulmonar total
TNF	Factor de necrosi tumoral
UCI	Unitat de cura intensiva
UCIP	Unitat de cura intensiva pediàtrica
VI	Valor inicial
v.o.	Via oral
VP	Valor predictiu
VSR	Virus sincític respiratori

1. DEFINICIÓ

En absència d'una definició precisa de l'asma, les societats mèdiques han elaborat una definició clínica de consens que inclou els principals aspectes del procés. Així, a l'*Estratègia Global per a l'Asma*[1], es defineix com: «Inflamació crònica de les vies aèries en la qual tenen un paper destacat determinades cèl·lules i mediadors. Aquest procés s'associa a la presència d'una hiperresposta bronquial (HRB) que produeix episodis recurrents de sibilàncies, dispnea, opressió toràcica i tos, especialment per la nit o de matinada. Aquests episodis s'associen generalment a un grau d'obstrucció major o menor al flux aeri, sovint reversible de manera espontània o amb tractament». Alguns autors[2] intenten concretar més i especifiquen el tipus d'inflamació (paper predominant dels limfòcits T_H2, dels mastòcits i dels eosinòfils), sense oblidar la importància de la cronicitat (remodelatge bronquial) sobre la clínica i la hiperresposta. També s'ha proposat una definició d'asma amb finalitats epidemiològiques, basada en la «presència de símptomes suggeridors en el darrer any i la demostració d'una hiperresposta bronquial»[3].

2. EPIDEMIOLOGIA

2.1 PREVALENÇA

2.1.1 En l'adult. L'asma és una malaltia crònica que afecta a persones de totes les edats, per la qual cosa la seva prevalença en la població adulta és elevada. En els anys vuitanta, diversos estudis van cridar l'atenció sobre l'augment sorprenent de la prevalença de l'asma. Els resultats de l'*Estudi europeu de salut respiratòria* (*The European Community Respiratory Health Survey* –ECRHS–) van mostrar que, al principi dels anys noranta, un 4,5% de la població de 20 a 40 anys tenia asma (valors extrems: 2-11,9%), definida com una resposta afirmativa a algun dels tres símptomes següents: desvetllaments nocturns per dispnea, haver sofert una crisi asmàtica o estar rebent tractament contra l'asma[4]. Aquest estudi va mostrar que la seva prevalença era més elevada a Austràlia, Nova Zelanda, Estats Units, Irlanda i Regne Unit, i més baixa a Islàndia, Alemanya i Itàlia. Les taxes de prevalença a Espanya també eren baixes, tot i que es va observar una variabilitat considerable: 10% a Albacete, 6,5% a Barcelona, 5% a Galdakano, 14,5% a Huelva i 9,4% a Oviedo[5]. Quan es va afegir a la definició anterior, basada en els símptomes, la presència d'una hiperresposta bronquial (caiguda del FEV_1 igual o superior a un 20% del FEV_1 de referència després de la inhalació de metacolina, extrapolada fins a 8 μmol), les prevalences van ser, lògicament, inferiors: 4,7% a Albacete, 3,5% a Barcelona, 1,1% a Galdakano, 1% a Huelva i 1,7% a Oviedo[6]. A l'estudi IBERPOC, en el marge d'edat de 40 a 69 anys, el 4,9% de la població va declarar haver estat diagnosticada d'asma, amb una prevalença més elevada entre les dones[7].

Encara que molts estudis mostren un augment de la prevalença de l'asma entre els anys seixanta i els noranta, la majoria fa referència a població en edat escolar. No disposem d'informació directa sobre l'evolució de les taxes de prevalença en adults a Espanya, per bé que una anàlisi retrospectiva indirecta de les dades de l'ECRHS, basada en l'edat d'inici de l'asma autodeclarada, suggereix que a Espanya la incidència de l'asma ha augmentat en les darreres dècades de manera similar a la d'altres països, com ara el Regne Unit, on les taxes de prevalença són molt més elevades[8]. No s'ha definit clarament quines són les causes de l'augment de la prevalença de l'asma, tot i que ha coincidit amb l'increment de la prevalença de l'atòpia[9]. Aquesta troballa, juntament amb les evidències sobre la relació inversa entre exposició a endotoxines i asma[10], fa pensar que una exposició menor a agents infecciosos en els primers anys de vida pot haver afavorit una major prevalença de l'atòpia i una major susceptibilitat a l'asma.

Un aspecte important dels estudis sobre la prevalença de l'asma és que permeten estimar el percentatge de casos que no estan diagnosticats ni es troben sota control mèdic adequat. A l'ECRHS, el percentatge de persones de 20 a 44 anys que van declarar haver patit una crisi asmàtica en el darrer any i no estar sotmesos a tractament oscil·lava entre menys del 30% a Tartu i Estònia i més del 80% a Holanda, Suècia, Nova Zelanda i Regne Unit[11]. A Espanya, les dades d'aquest mateix estudi van mostrar que el 52% de les persones amb asma no havien estat diagnosticades i que, entre les que presentaven símptomes freqüents, el 26% no rebia cap tractament[12].

2.1.2 En l'infant. La prevalença de l'asma infantil varia enormement entre els diversos països del món. Segons les dades de la fase I de l'*International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) de 1994, la prevalença de les sibilàncies en l'any anterior en nens de 13-14 anys va variar des de l'1,6% d'Akola (Índia) fins al 36,7% d'Escòcia (Regne Unit)[13]. A Espanya, les xifres oscil·laven entre el 5,5% a Pamplona i el 15,4% a Cadis. A Europa, la xifra més baixa va correspondre a Tirana (Albània), amb un 2,6% i, a l'Europa comunitària, a Atenes, on es va enregistrar un 3,7%. A grans trets, les dades indiquen que les majors prevalences es

produïen sobretot als països anglosaxons, encara que també hi va haver xifres molt altes a Amèrica Central i del Sud (molt superiors a les d'Espanya o Portugal), fet que relativitza la consideració de l'estil de vida occidental com un factor de risc[13]. La prevalença de l'asma en nens sembla que augmenta de manera constant als països industrialitzats des dels anys setanta, encara que és cert que la majoria dels estudis transversals que han comparat dos moments diferents en el temps han utilitzat mesures subjectives. L'increment és major als països anglosaxons[14]. Alguns autors del Regne Unit i d'Itàlia consideren que es pot haver arribat a un estancament recentment en tots dos països[15,16]. Pel que fa a Espanya, ja disposem de dades preliminars d'un estudi que compara l'any 1994 amb el 2002, utilitzant la metodologia ISAAC, i s'observa que la prevalença en el grup d'edat de 13-14 anys gairebé no ha variat, però sí que s'ha produït un clar augment en els infants de 6-7 anys. Aquest augment també s'ha observat en malalties al·lèrgiques com la rinitis i la dermatitis.

2.2 MORTALITAT

La mortalitat de l'asma, en comparació amb la de la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), és baixa. Segons un informe de l'OMS de l'any 2000, avui dia es produeixen prop de 180.000 morts anuals per asma a tot el món[17]. A Espanya, la taxa estandarditzada de mortalitat per asma per a totes les edats va disminuir de 37,8 morts per milió d'homes el 1980-1981, a 10,1 el 1996, mentre que en les dones la taxa va passar de 19,5 a 13,2[18]. Aquesta tendència decreixent no sembla reproduir-se en la població més jove[19]. Els factors associats a la mortalitat per asma no s'han definit clarament, d'una banda, per l'existència de resultats contradictoris i, de l'altra, perquè diversos estudis de sèries de casos poden presentar biaixos importants en la selecció. Els factors associats a un major risc de mort en persones que pateixen d'asma (vegeu també el capítol 12.6) són: la infravaloració de la gravetat pel metge o pel pacient[20], un mal control de l'asma[21], un tractament excessiu amb fenoterol[22], un tractament insuficient amb esteroides inhalats[23] i un nivell socioeconòmic baix[24]. Entre un 20 i un 30% de les morts per asma es produeixen de manera sobtada. Existeixen evidències d'aquest tipus de mort durant epidèmies d'asma per inhalació de pols de soja[25]. Aquest mateix patró de mortalitat podria correspondre a pics estacionals de mortalitat[26], si bé, en aquest cas, els al·lergògens rellevants podrien ser els fongs com l'*Alternaria*[27].

2.3 IMPACTE SOCIOECONÒMIC

La prevalença elevada i el caràcter crònic de l'asma fan que sigui una malaltia «cara» per a la societat, especialment als països industrialitzats. Als EUA, s'estima que consumeix entre l'1 i el 2% del total dels recursos destinats a la salut pública[28]. En general, es considera que el 50% del cost total de la malaltia és ocasionat pels *costos directes* (els recursos consumits), com ara la compra de fàrmacs, els salaris del personal mèdic i les visites als serveis sanitaris (urgències, ingressos hospitalaris), i l'altre 50%, pels *indirectes* (els recursos perduts), que inclouen les despeses per baixes laborals, incapacitats laborals, jubilacions anticipades i morts prematures[29,30] (evidències C). Això no obstant, en un estudi realitzat a la comarca d'Osona (Barcelona) es va constatar que els costos indirectes representaven el 69% del total[31]. La major edat dels pacients[32] i l'asma persistent greu[31] es correlacionaven positivament amb un major cost (evidència C).

El 70% del cost total de la malaltia és ocasionat pel seu control inadequat: la totalitat dels costos indirectes i una part dels directes (despeses per hospitalització, visites a urgències, mort). Una política estalviadora eficaç requeriria una major utilització de la medicació preventiva, bàsicament esteroides inhalats[33], una millor educació dels pacients[34] i el seguiment de les recomanacions de les guies de bona pràctica clínica[35].

2.4 HISTÒRIA NATURAL

L'asma és una malaltia crònica que evoluciona en totes les etapes de la vida. Una proporció important de les persones que pateixen d'asma presenta els primers símptomes en els primers anys de vida. El punt de vista més acceptat avui dia prové de l'estudi de Tucson, en què el 34% dels nens va presentar sibilàncies durant els 3 primers anys de vida, si bé només el 14% continuava patint-les als 6 anys[36]. Mentre que en els nens amb sibilàncies precoces transitòries les infeccions solen ser el factor dominant, en els nens amb sibilàncies persistents l'atòpia constitueix un dels factors patogènics rellevants. No és possible determinar fins a quin punt part d'aquesta evolució es deu al tractament[37]. Tampoc es disposa d'indicadors amb un valor predictiu prou alt per identificar, de manera clínicament útil, els nens que patiran sibilàncies persistents i asma al llarg de la seva vida[38]. Un estudi longitudinal d'una àmplia cohort d'àmbit nacional al Regne Unit va mostrar que només una petita proporció de les persones amb asma patia els símptomes de manera contínua, mentre que, en la majoria dels casos d'asma, els símptomes es presentaven de forma intermitent[39]. Els motius que determinen la persistència dels símptomes encara no estan ben definits, però possiblement inclouen: l'atòpia i els antecedents familiars d'atòpia, l'exposició passiva al tabac, la presentació tardana dels primers símptomes, bronquiolitis per virus sincitíc respiratori (VSR) en els primers mesos de vida, el baix pes en néixer i la prematuritat, la gravetat i la freqüència dels episodis, i la reducció persistent de la funció pulmonar en la infància[40,41]. L'asma greu i la mortalitat per asma són problemes clínics importants, tot i que són poc freqüents des del punt de vista comunitari. En un estudi comu-

nitari realitzat al Regne Unit que incloïa 3.373 asmàtics, el 4,6% rebia tractament per a l'asma greu[42].

3. FACTORS DE RISC

3.1 GENÈTICA

La genètica de l'asma és complexa, començant per la mateixa definició del fenotip asmàtic, que pot ser descrit de formes molt diferents. S'han proposat diverses maneres per valorar aquest fenotip, com ara utilitzar només casos greus (subfenotip), emprar fenotips intermedis quantitatius (substituts) com l'hiperresposta bronquial, definir l'asma segons un determinat algoritme, o utilitzar una puntuació en funció dels símptomes i/o dels exàmens complementaris. El risc relatiu de patir d'asma entre els familiars de primer grau d'un afectat varia segons els estudis, però oscil·la entre 2,5 i 6[43,44]. Els estudis en bessons mostren que la concordança entre monozigòtics és sensiblement més alta que entre dizigòtics (~60% i ~25% respectivament), la qual cosa indica la gran càrrega genètica de l'asma[45]. Les anàlisis de segregació (que estudien la transmissió de gens entre generacions i la comparen amb patrons d'herència coneguts) suggereixen un model poligènic per a l'asma i un gen principal per a la IgE, el model d'herència de la qual encara no s'ha definit[46].

Existeixen diverses regions del genoma (gens candidats) que s'han relacionat amb l'asma, bé perquè codifiquen proteïnes involucrades en la fisiopatologia de la malaltia (interleucines, TNF, CD-14, etc.), o perquè s'associen al fenotip (asma, HRB, IgE, etc.) en estudis de lligament en què no és necessari conèixer el mecanisme bioquímic o fisiològic subjacent (anàlisi de lligament o recerques àmplies en el genoma) (taula 3.1)[47,48]. Això no obstant, aquestes associacions no es produeixen en totes les poblacions o races. S'ha constatat l'existència de polimorfismes (interacció entre diversos gens) que afecten simultàniament a dos gens que codifiquen una determinada citocina proinflamatòria i el seu receptor, o els gens del senyal transductor. D'altra banda, l'ambient pot modificar l'expressió de determinats gens: la resistència al *Plasmodium falciparum*, per exemple, s'associa a zones genètiques que tenen relació amb l'asma o l'al·lèrgia. Al seu torn, els gens poden variar la resposta a un estímul extern, com passa amb els agonistes beta-adrenèrgics o els antileucotriens, que produeixen diferents efectes en funció de determinats polimorfismes genètics[49].

TAULA 3.1 *Loci* cromosòmics que s'han relacionat de manera més consistent amb l'asma

Cromosoma	Regió	Producte codificat
5	5q31-33	IL-4, IL-5, IL-13, IL, CD-14, GM-CSF, $_2$-AR
6	6p21	MHC, TNF
11	11q13	FcRI-
12	12q14-24	IFN-γ, NOS1
13	13q14	IgE, IgA

Revisada per Cookson[47]. IL: interleucina; CD-14: receptor d'alta afinitat per a lipopolisacàrids bacterians; GM-CSF: factor estimulador de colònies de granulòcits i macròfags; MHC: complex principal d'histocompatibilitat; TNF: factor de necrosi tumoral; FcRI-: receptor d'alta afinitat per a les cadenes beta de la IgE; IFN-γ : interferó gamma; NOS1: sintetasa 1 de l'òxid nítric; IgE: immunoglobulina E; IgA: immunoglobulina A.

3.2 FACTORS AMBIENTALS

Són els que interactuen amb la susceptibilitat genètica de l'individu per afavorir (*factor de risc*) o frenar (*factor protector*) l'aparició de nous casos d'asma. Tanmateix, factor de risc no és sinònim de factor causal. En l'asma existeix, a més, una susceptibilitat de sexe, que fa que els homes siguin més susceptibles a patir sibilàncies, en una relació 2:1 fins a l'adolescència, moment en què els dos sexes s'igualen.

3.2.1 Al·lergògens. Probablement, el factor ambiental de major risc en l'asma és l'exposició a al·lergògens. No obstant això, l'al·lèrgia no és necessàriament la causa de l'asma: és probable que ambdues malalties tinguin un origen comú i que sigui l'ambient que envolta l'individu el que determini l'aparició de l'una, de l'altra o de totes dues entitats nosològiques. Sembla que el moment de la vida en què es produeix l'exposició a al·lergògens i la dosi a la qual s'ha estat exposat tenen un paper important. Això s'aplica especialment als àcars de la pols; de fet, una major exposició als àcars s'ha relacionat amb una major prevalença de l'asma posterior[50] i una disminució de la concentració a les cases de nadons de risc ha reduït la sensibilització. Tanmateix, l'exposició precoç als àcars no explica la prevalença de l'asma en indrets on aquests artròpodes són molt poc freqüents, com ara al desert o a l'alta muntanya[50,51].

3.2.2 La hipòtesi de la higiene. Diversos estudis han posat de manifest que diferents marcadors de contacte amb agents infecciosos, com ara el nombre de germans[52], l'assistència a l'escola bressol[53], el contacte amb endotoxines bacterianes en granges[54] o en la pols domèstica[55], les dietes macrobiòtiques[56] o patir certes malalties infeccioses[57], es relacionen amb una menor prevalença de l'asma. S'especula sobre l'existència d'un «marge d'oportunitat» (probablement durant l'embaràs i les primeres setmanes de la vida) perquè aquesta protecció sigui eficaç, mitjançant la modulació d'un sistema immunològic encara immadur per tal que respongui segons el model T_H1 (antiinfecciós), i no segons el T_H2 (proal·lèrgic). Les infeccions víriques, especialment les causades pel virus sincític respiratori, s'han relacionat de manera molt consistent amb l'aparició de sibilàncies recurrents en etapes posteriors de la vida. Amb tot i això, aquest risc desapareix durant l'adolescència[58].

3.2.3 Factors nutricionals. L'aparent augment de la prevalença de l'asma als països desenvolupats sembla coincidir amb un canvi en el tipus d'alimentació: de l'anterior, basada en aliments frescos i de preparació senzilla, s'ha passat a una altra amb aliments molt elaborats i precuinats.

També s'ha relacionat amb un increment de la prevalença de l'asma l'excés de determinats oligoelements (com el sodi) o el seu defecte (magnesi), així com el consum elevat de greixos saturats o l'aportació insuficient de vitamina C. Nogensmenys, els estudis d'intervenció no confirmen aquestes relacions[59-62]. L'obesitat, especialment en les dones, sembla ser un factor de risc d'asma[63].

3.2.4 Factors neonatals. Determinades circumstàncies de l'embaràs (duració superior o inferior a la normal) o del part (distòcic) s'han relacionat amb més asma. Durant anys, es va suposar que la lactància materna era un factor protector de l'al·lèrgia i de l'asma, però és possible que aquesta protecció només es produeixi en certs grups (com els no atòpics) o que no es produeixi en absolut[64,65].

3.2.5 Tabac i contaminació. No sembla existir cap dubte sobre el fet que l'hàbit matern de fumar incrementa el risc d'asma fins a un 37% als 6 anys i fins a un 13% més endavant[65,66]. Per contra, la pol·lució atmosfèrica sembla que contribueix poc a l'augment dels casos d'asma[67,68]. La capacitat d'alguns contaminants, com les partícules de combustió del gasoil, per transportar al·lergògens s'ha de tenir en compte, però més com un factor desencadenant que com un factor de risc[69].

3.3 FACTORS DESENCADENANTS

Els factors desencadenants són els que provoquen exacerbacions de l'asma, actuant sobre la inflamació o provocant una broncoconstricció. Aquests factors poden variar segons les persones o, en una mateixa persona, segons els moments.

3.3.1 Directes. Les *infeccions respiratòries víriques*, sobretot en els infants, constitueixen probablement el factor desencadenant més freqüent. Els virus implicats més freqüents són el *Rhinovirus*, el virus sincític respiratori i el virus *Influenza*[70]. De la mateixa manera, però per mecanismes diferents, qualsevol *irritant inespecífic* en contacte amb el bronqui prèviament inflamat, pot precipitar una exacerbació, com passa amb el fum del tabac[71], el fum de fogueres, els aerosols, els compostos orgànics volàtils (per exemple, vernissos), les emissions industrials (SO_2, partícules, NOx) o les derivades del trànsit (partícules de combustió del gasoil i l'ozó)[72]. Els canvis meteorològics adversos, com ara una temperatura molt baixa i una humitat alta, s'han relacionat amb exacerbacions de l'asma, encara que el seu paper no és del tot clar[73].

3.3.2 Indirectes. D'altra banda, les circumstàncies meteorològiques poden causar episodis de *contaminació atmosfèrica* (inversió tèrmica) o d'augment de la concentració d'al·lergògens (tempestes), per la qual cosa poden provocar indirectament crisis d'asma. L'exercici és, probablement, el factor desencadenant de crisis d'asma breus més freqüent, tant en infants com en adults[74]. Les *expressions extremes d'emoció*, com el riure, el plor, l'enuig o la por, poden provocar una hiperventilació i, pel mateix mecanisme indirecte que l'exercici, poden desencadenar una crisi de broncospasme. La ingestió d'alguns *al·lergògens alimentaris*, *colorants*, *conservants* o *fàrmacs orals* també pot causar crisis d'asma. Alguns conservants, com el metabisulfit, poden alliberar prou SO_2 per provocar una broncoconstricció. Els salicilats, ingerits en forma d'additius alimentaris o de medicaments, també poden originar un broncospasme[75] (vegeu el capítol 12.4). Altres circumstàncies que s'han relacionat amb l'asma són la *menstruació*, l'*embaràs* (vegeu el capítol 12.7) i el *reflux gastroesofàgic* (vegeu el capítol 12.8)[76].

4. PATOGÈNIA

4.1 CÈL·LULES I MEDIADORS

L'asma és una malaltia inflamatòria crònica caracteritzada per una gran infiltració cel·lular de la paret bronquial. Les complexes relacions intercel·lulars es duen a terme per mitjà de citocines, quimiocines i factors de creixement (taula 4.1), mentre que els efectes inflamatoris són secundaris a l'alliberament de mediadors procedents de les diferents línies cel·lulars (taula 4.2). En aquesta inflamació s'impliquen diferents línies cel·lulars, amb predomini dels eosinòfils. Això no obstant, es reconeix el paper preponderant que tenen els limfòcits $CD4^+$, en concret el subgrup T_H2, com a cèl·lules de major responsabilitat en la regulació del procés inflamatori.

4.1.1 Cèl·lules dendrítiques. Se suposa que són macròfags diferenciats situats a la llum bronquial. Tenen una importància especial en els fenòmens de sensibilització al·lergògena. Fagociten al·lergògens, els processen en forma de pèptids i els exposen a la superfície en presència de complex principal d'histocompatibilitat. Tenen capacitat migratòria cap als ganglis limfàtics regionals per estimular els limfòcits no diferenciats (T_H0) i afavoreixen la seva diferenciació en limfòcits T_H2 específics per a al·lergògens[77,78] (figura 4.1).

4.1.2 Mastòcits. Estan vinculats a la resposta broncoconstrictora immediata a través de la histamina i els leucotriens i altres mediadors. Els asmàtics tenen una major població de mastòcits, tant a la llum bronquial, com infiltrant al múscul llis de la paret[79]. Els mastòcits

TAULA 4.1

Citocina	Font principal	Acció més rellevant
IL-2	Limfòcits T_H0 i T_H1	↑ Creixement i diferenciació de cèl·lules T i B
IL-3	Limfòcits T i mastòcits	Factor de creixement pluripotencial hematopoètic
IL-4	Limfòcits T_H2, eosinòfils i mastòcits	↑ IgE, T_H2 i eosinòfils ↓ T_H1
IL-5	Limfòcits T i eosinòfils	↑ T_H2 i maduració d'eosinòfils. ↓ Apoptosi
IL-10	Limfòcits T_H2 i mastòcits	↓ T_H1 i T_H2 i supervivència d'eosinòfils
IL-13	Limfòcits T	↑ Activa eosinòfils. ↑ IgE
IFN-γ	Limfòcits T_H1	↑ T_H2, IgE i atracció d'eosinòfils
GM-CSF	Cèl·lules inflamatòries i hematopoètiques	↑ Proliferació i maduració de cèl·lules estructurals Activa eosinòfils i ↑ supervivència i alliberament de leucotriens
TGF-β	Cèl·lules inflamatòries i estructurals	↑ Fibroblasts i mastòcits
TNF-α	Mastòcits, eosinòfils, altres	Activa cèl·lules inflamatòries, endoteli i epiteli
RANTES	Limfòcits T, eosinòfils i cèl·lules epitelials i musculars	Quimiotaxi d'eosinòfils i limfòcits T de memòria
Eotaxina	Cèl·lules epitelials i musculars	Quimiotaxi d'eosinòfils

Citocines més rellevants en la inflamació asmàtica. IL: interleucina; IFN-γ: interferó gamma; GM-CSF: factor estimulador de les colònies de granulòcits i macròfags; TGF-β: factor transformador del creixement beta; TNF-α: factor de necrosi tumoral alfa; RANTES: Regulated on Activation, Normal T cell Expressed, and Secreted.
↓ Disminueix o inhibeix. ↑ Incrementa o potencia.

TAULA 4.2

CÈL·LULES INFLAMATÒRIES		MEDIADORS		EFECTES
Mastòcits Eosinòfils Limfòcits T_H2 CÈL·LULES ESTRUCTURALS Epiteli Múscul llis Endoteli Fibroblasts	→	Histamina Leucotriens PAF Prostanoides Òxid nítric Cinines PBPE PCE	→	Edema Hipersecreció Contracció muscular Hiperresposta bronquial Alteracions estructurals (remodelatge)

Les cèl·lules implicades en l'asma són capaces de produir la majoria dels mediadors habituals d'aquesta malaltia. Els eosinòfils són especialment rellevants pel seu nombre i grau d'activitat. Entre els mediadors, tenen una importància especial els leucotriens, per la potència i la persistència del seu efecte. PBPE: proteïna bàsica principal dels eosinòfils. PAF: factor activador de les plaquetes.

de la llum bronquial tenen un paper inicial en el fenomen inflamatori, per mitjà d'un mecanisme atòpic, en què s'impliquen diferents al·lergògens i IgE específica unida als receptors de membrana, o bé per altres mecanismes menys coneguts[80] (figura 4.2). A més, els mastòcits dels asmàtics tenen una facilitat especial per desgranular-se davant d'estímuls que afecten l'osmolaritat del medi (exercici i hiperventilació) i poden alliberar diferents citocines capaces de mantenir la inflamació bronquial. Són especialment rics en triptasa, que fa que intervinguin en el remodelatge bronquial pel fet d'estimular els fibroblasts[81].

4.1.3 Limfòcits. Els limfòcits T_H2 guarden la memòria específica de l'al·lergogen i són els coordinadors de la reacció inflamatòria asmàtica per mitjà de la producció d'un patró propi d'interleucines (IL-4, IL-5, IL-9 i IL-13)[82]. Els limfòcits B estan implicats en la producció d'IgE sota l'estímul de la IL-4.

4.1.4 Eosinòfils. Són les cèl·lules més característiques de la inflamació asmàtica. Provenen de la medul·la òssia i es desplacen a la paret bronquial per l'estímul de quimiocines: eotaxina, RANTES (quimiocina de regulació per activació expressada i secretada per limfòcits T) i proteïna quimiotàctica dels monòcits, expressats en les cèl·lules epitelials. Un cop a la paret bronquial, els eosinòfils són activats i la seva apoptosi és inhibida per diversos factors de creixement, entre els quals destaquen el GM-CSF (factor estimulador de les colònies de

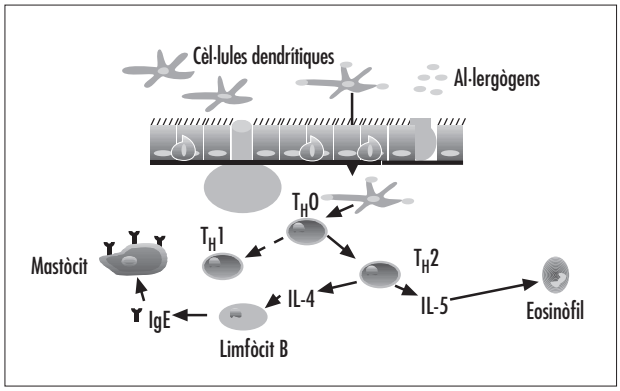


Figura 4.1 Acció de les cèl·lules dendrítiques que afavoreix la maduració dels limfòcits T_H0 a T_H2 específics

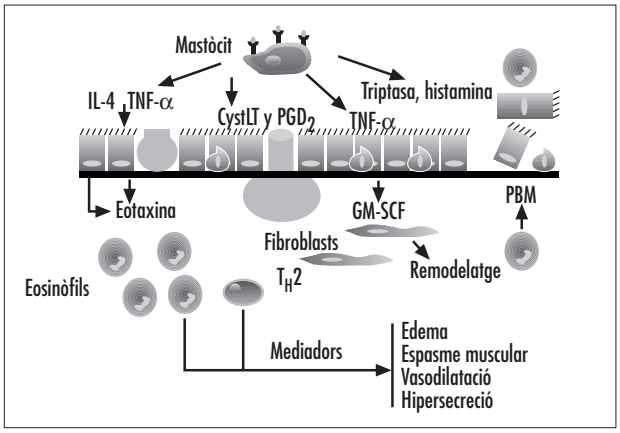


Figura 4.2 Accions del mastòcit activat en l'asma

granulòcits i macròfags) i la IL-5. Poden produir la majoria dels mediadors de la inflamació, amplifiquen la resposta inflamatòria i indueixen dany epitelial mitjançant l'alliberament de proteïna bàsica i radicals lliures d'oxigen[83,84]. Són les cèl·lules amb major responsabilitat en la resposta tardana de l'asma.

4.1.5 Altres cèl·lules inflamatòries. Els macròfags, els neutròfils, els basòfils i les plaquetes poden intervenir en certa manera en la inflamació de l'asma, però actualment la seva funció no està ben definida.

4.1.6 Cèl·lules estructurals de la paret bronquial. Han assolit una especial rellevància en l'inici i el manteniment del procés inflamatori, fins al punt que es considera que l'estímul inicial de la inflamació asmàtica deriva d'una major susceptibilitat de l'epiteli a diferents agressions procedents del medi ambient, de manera que l'epiteli encapçala el dany estructural en l'asma. La relació de l'epiteli amb els fibroblasts subepitelials seria la via principal per als fenòmens de remodelatge bronquial[85] i s'implicaria cada cop més a les cèl·lules musculars com a inductores de canvis en les característiques de la matriu extracel·lular de la paret bronquial.

4.2 INFLAMACIÓ

En els processos inflamatoris crònics, els cicles continus de lesió/reparació poden portar a una pèrdua de la integritat anatòmica del teixit i determinar trastorns funcionals amb un cert grau d'irreversibilitat. El conjunt de canvis histològics induïts a la paret bronquial per la inflamació crònica en l'asma (fenòmens de fibrosi, hiperplàsia i hipertròfia, acompanyats de pèrdua d'epiteli) s'ha denominat remodelatge bronquial i condiciona un engruiximent i una major rigidesa de la paret, amb pèrdua del calibre bronquial i mala resposta terapèutica. El procés inflamatori afecta gairebé totes les estructures anatòmiques de la paret bronquial.

4.2.1 Epiteli bronquial. La presència de conglomerats de cèl·lules epitelials en l'esput dels asmàtics (cossos de Creola) ha representat una troballa diagnòstica de primer ordre. La presència d'àmplies zones de membrana basal denudada, o coberta només per algunes cèl·lules basals, és una troballa habitual en l'asma, fins i tot en la de caràcter lleu. Aquesta situació permet que partícules inhalades puguin accedir fàcilment al territori subepitelial, la qual cosa pot justificar la hiperresposta del malalt asmàtic enfront d'estímuls inespecífics[86,87]. La pèrdua epitelial és una de les darreres fases del procés inflamatori que, en les seves primeres etapes, evoluciona amb una gran participació de les mateixes cèl·lules epitelials que, per mitjà de dues potents quimiocines (RANTES i eotaxina), atrauen eosinòfils activats, responsables del dany epitelial posterior[88].

4.2.2 Membrana basal. L'engruiximent observat per microscòpia òptica és degut al dipòsit subjacent de col·lagen I i III i a la presència de fibronectina, una de les alteracions anatòmiques més rellevants en l'asma. Aquest dipòsit, conegut com a membrana o làmina reticular, difereix del patró que presenten altres malalties cròniques com la MPOC[89,90].

4.2.3 Capil·lars sanguinis. La biòpsia bronquial en asmàtics ha demostrat un increment de la superfície capil·lar que contribueix a l'augment del gruix de la paret[91]. D'altra banda, s'ha demostrat que l'angiogènesi induïda pels processos inflamatoris dóna com a resultat capil·lars més permeables, que produeixen edema més fàcilment[2] i comporten una major expressió de molècules d'adhesió en les cèl·lules endotelials[92], la qual cosa facilita la diapedesi cel·lular.

4.2.4 Glàndules mucoses. La pèrdua de l'epiteli ciliat bronquial coincideix, en els asmàtics, amb una hipertròfia i una hiperplàsia de les cèl·lules caliciformes que colonitzen àmplies zones de la membrana basal i

contribueixen significativament a la formació de taps mucosos. D'altra banda, les estructures glandulars submucoses ocupen un volum fins quatre vegades superior al dels individus sans, la qual cosa confereix una gran rigidesa a tota la paret bronquial[93,94].

4.2.5 Múscul llis. El volum de les estructures musculars dels asmàtics pot arribar a ser quatre vegades superior al dels individus sans[95]. La hipertròfia muscular sembla ser secundària a diversos estímuls: mediadors de la inflamació, citocines i, especialment, a l'activitat de factors de creixement. També sembla raonable la teoria de la hipertròfia secundària a un estímul contràctil repetit[2]. Aquesta hipertròfia muscular, absent en altres malalties obstructives com la MPOC, a més de conferir una gran rigidesa a tota la paret bronquial, té una capacitat especial per provocar una gran constricció dels bronquíols[96].

4.2.6 Fibroblasts. Són cèl·lules fixes amb una importància especial en el fenomen del remodelatge bronquial[97]. S'ha demostrat que el seu nombre incrementa i la seva població es relaciona amb el gruix de la membrana reticular[98]. Noves hipòtesis sobre l'etiopatogènia de l'asma els atribueixen una responsabilitat especial[85].

4.2.7 Matriu conjuntiva extracel·lular. En els asmàtics, mostra un increment de tenascina i col·lagen, la qual cosa confereix una major rigidesa al conjunt de la paret bronquial[99]. La majoria de les cèl·lules implicades en l'asma té mecanismes desenvolupats per induir la producció tant de les macromolècules que formen l'esquelet conjuntiu de la paret bronquial, com dels productes per a la seva degradació (elastasa, triptasa i altres enzims proteolítics). Això no obstant, els principals responsables d'aquests fenòmens són els fibroblasts i, en segon lloc, les cèl·lules musculars.

4.2.8 Adventícia bronquial. És l'estructura anatòmica més profunda de la paret bronquial i constitueix, en els petits bronquis, la frontera entre la via aèria i el parènquima pulmonar adjacent. L'estabilitat d'aquestes vies depèn de les forces de tracció radial que exerceixen les parets alveolars i els envans conjuntius a través dels seus ancoratges en l'adventícia bronquial. S'ha demostrat l'existència d'un dipòsit de col·lagen adjacent a l'adventícia, similar al que es produeix sota la membrana basal[100]. Aquesta situació pot disminuir la dilatació bronquial per la pèrdua de la tracció de les estructures veïnes i, fins i tot, pot afectar la relaxació del múscul llis per mitjà de l'abolició del seu estirament passiu, un conegut mecanisme miorelaxant[101].

4.3 FISIOPATOLOGIA

Els trastorns funcionals característics de l'asma són la hiperresposta bronquial i l'obstrucció variable de les vies aèries. També es poden observar altres alteracions, però són menys típiques (taula 4.3).

TAULA 4.3 ALTERACIONS FUNCIONALS DE L'ASMA
Hiperresposta bronquial Inflamació, alteracions estructurals i factors genètics
Obstrucció reversible Broncospasme Edema bronquial Secreció mucosa
Obstrucció irreversible Remodelatge bronquial
Obstrucció de petites vies i canvis en el parènquima

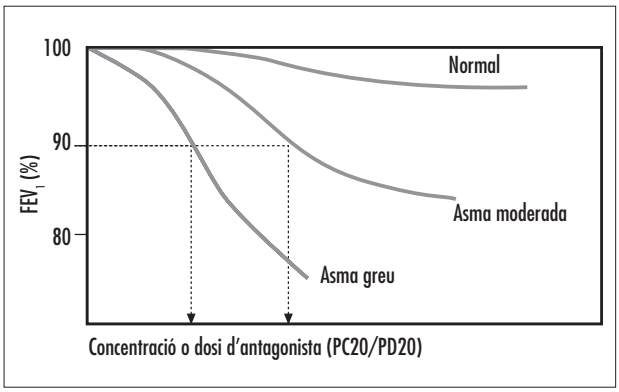


Figura 4.3 Prova de provocació bronquial. Corba dosi-resposta

4.3.1 Hiperresposta bronquial. És el resultat de la inestabilitat del to muscular de les vies aèries, que fa que els bronquis s'estrenyin fàcilment i de manera exagerada davant de concentracions variables d'estímuls físics, químics o biològics[102]. En els asmàtics, la inhalació d'un estimulant colinèrgic produeix una caiguda progressiva del volum expiratori forçat en el primer segon (FEV_1), mentre que, en individus no asmàtics, la disminució és menor i en replà (figura 4.3)[103]. El mecanisme de la broncoconstricció és selectiu per a cada agonista: la metacolina i la histamina estimulen directament el múscul llis; l'exercici i l'estímul hiperosmolar o hipoosmolar ho fan indirectament, alliberant substàncies actives de les cèl·lules efectores (mastòcits), i la bradicinina actua excitant les neurones sensorials no mielinitzades. Recentment, s'ha introduït el 5'-fosfat d'adenosina, un agent broncoconstrictor que actua indirectament, estimulant els receptors d'adenosina en els mastòcits i alliberant els seus mediadors. S'ha postulat que aquest estímul està relacionat amb els mecanismes al·lèrgics de la constricció[104]. L'estudi de la hiperresposta té un gran

interès en la clínica i la investigació, però en l'àmbit assistencial els agents utilitzats es redueixen a la metacolina (o un altre colinèrgic, com el carbacol), la histamina, el fred i l'exercici (hiperresposta inespecífica), o al·lergògens i productes d'ús laboral (hiperresposta específica). La inflamació bronquial només explica en part la hiperresposta, atès que no respon totalment als glucocorticoides. Probablement, també depèn de canvis crònics en l'estructura bronquial i de factors hereditaris subjacents[105].

4.3.2 Obstrucció bronquial. Es produeix per constricció del múscul llis bronquial, edema i secreció mucosa exagerada. De manera característica, a diferència d'altres malalties bronquials, és reversible. El mecanisme típic de l'obstrucció és el de la reacció immediata dependent de la IgE, amb alliberament d'histamina, prostaglandines i leucotriens. Es produeix de forma aguda en la fase inicial de la inhalació d'al·lergògens i contaminants aeris, en persones sensibles a antiinflamatoris no esteroides (AINE), després de l'exercici o de tensions psíquiques. En altres ocasions, és més subaguda, amb un major component inflamatori, per raó de l'increment de la permeabilitat microvascular i de la cascada inflamatòria tardana. En les crisis més greus, la llum bronquial s'obstrueix amb taps intraluminals formats per exsudats i restes mucoses espesses, la qual cosa explica que respongui pitjor als broncodilatadors i als glucocorticoides. L'obstrucció es tradueix en la caiguda del FEV_1, dels fluxos mesoexpiratoris i de l'índex FEV_1/FVC (%). Un dels trets característics de l'asma és que aquestes alteracions reverteixen pocs minuts després d'haver inhalat un agonista beta-adrenèrgic. La capacitat pulmonar total (TLC) augmenta amb l'obstrucció i es normalitza quan millora el FEV_1[106]. Com en altres malalties obstructives, el valor de la FVC sol ser inferior al de la capacitat vital lenta[107], però en l'asma aquesta diferència desapareix amb broncodilatadors. Amb aquests fàrmacs, la FVC pot augmentar en major proporció que el FEV_1 i provocar un descens paradoxal de la relació FEV_1/FVC (%)[108]. En els pacients amb asma, el FEV_1 tendeix a disminuir a un ritme major que en la població sana[109] i, en fases avançades amb gran inflamació i canvis estructurals (remodelatge), l'obstrucció és poc reversible i respon menys als broncodilatadors i glucocorticoides. Les alteracions funcionals causades per la inflamació afecten la via aèria en tota la seva extensió, inclòs el pulmó distal. En l'asma lleu, amb un FEV_1 dins dels límits de referència, s'ha demostrat un augment de les resistències perifèriques per afectació de petites vies aèries[110]. Aquest fet explica la persistència d'alteracions gasomètriques després de les crisis, malgrat la normalitat del FEV[111]. En la variant d'asma nocturna, s'han evidenciat alteracions del parènquima[112].

5. DIAGNÒSTIC

Els símptomes d'asma, tot i ser característics, són inespecífics i, per tant, no són exclusius de la malaltia. El diagnòstic d'asma es basa en la forma de presentació clínica, juntament amb la demostració d'una obstrucció reversible al flux aeri. La inespecificitat dels símptomes fa que molts casos no es diagnostiquin. Per contra, en el lactant, l'elevada freqüència de les sibilàncies pot portar a una sobreestimació del diagnòstic d'asma.

5.1 CLÍNICA

Les manifestacions clíniques més freqüents són la presència de sibilàncies, dispnea, opressió toràcica i tos, que es presenten de forma intermitent però sobretot durant la nit i de matinada i són desencadenades per diversos estímuls, entre els quals es troba una àmplia varietat d'antígens, infeccions o, simplement, l'exercici. Els canvis estacionals i els antecedents familiars d'atòpia són aspectes que s'han de tenir molt en compte. S'han elaborat i validat diferents qüestionaris de símptomes per a la seva utilització en estudis epidemiològics[13].

L'exploració física pot ser normal, però el signe més habitual és l'auscultació de sibilàncies predominantment en l'expiració. En moltes ocasions, s'acompanya de signes de rinitis. Durant una agudització, els símptomes són molt evidents i predomina la dificultat respiratòria i l'expectoració mucosa persistent i difícil d'obtenir. La respiració pot ser molt dificultosa, existeix un gran atrapament aeri i poden arribar a produir-se una aturada respiratòria i la mort. La taula 5.1 mostra el possible diagnòstic diferencial amb altres malalties, entre les quals cal destacar la possible confusió amb la MPOC. Això no obstant, totes dues malalties poden coexistir i, en aquests casos, el diagnòstic és més difícil. La taula 5.2 presenta algunes de les diferències més rellevants entre ambdues malalties.

TAULA 5.1 DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL DE L'ASMA

- MPOC
- Bronquièctasi
- Bronquitis eosinofílica
- Disfunció de cordes vocals
- Altres obstruccions laríngies (malformacions)
- Traqueïtis
- Traqueomalàcia
- Malalties pulmonars intersticials difuses
- Tumors: broncopulmonar, laringi, traqueal
- Cos estrany inhalat
- Malalties cardíaques: insuficiència cardíaca esquerra, valvulopaties
- Reflux gastroesofàgic
- Tos per IECA
- Tromboembòlia pulmonar
- Dispnea psicògena

TAULA 5.2 DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL ENTRE ASMA I MPOC		
	ASMA	**MPOC**
Edat d'inici	A qualsevol edat	Després dels 40 anys
Tabaquisme	Indiferent	Pràcticament sempre
Malalties associades	Rinitis, conjuntivitis, dermatitis	Cap
Antecedents familiars	Freqüents	No valorable
Variabilitat dels símptomes	SÍ	NO
Reversibilitat de l'obstrucció	Significativa	Habitualment no significativa
Resposta a glucocorticoides	Molt bona	Indeterminada o variable

5.2 FUNCIÓ PULMONAR

5.2.1 En l'adult. L'estudi de la funció pulmonar en l'asma consisteix, fonamentalment, a demostrar la presència d'una obstrucció variable i/o reversible, acompanyada d'una hiperresposta bronquial davant de diferents estímuls específics o inespecífics[41]. La figura 5.1 mostra l'algoritme diagnòstic seqüencial recomanat, on figuren les exploracions de la funció pulmonar a considerar.

5.2.1.1 Espirometria. L'obstrucció bronquial es mesura mitjançant l'espirometria. La SEPAR disposa d'una normativa[113], revisada recentment, que especifica el procediment de realització[114]. La variable que defineix l'obstrucció bronquial és la relació FEV_1/FVC (%). La magnitud de l'obstrucció s'estableix a partir del valor del FEV_1. La variabilitat d'aquesta determinació al llarg del temps, ja sigui de manera espontània o per l'acció de fàrmacs, és característica de la malaltia. Si, en presència de símptomes característics, no es produeix aquesta variabilitat, pot posar-se en dubte el diagnòstic d'asma. La resposta a un broncodilatador posa de manifest la reversibilitat de la limitació al flux aeri i, en certa manera, també expressa el grau d'hiperresposta (la taula 5.3 presenta diferents maneres de realitzar aquesta prova). Un increment del FEV_1 del 12% i de 200 mL respecte al valor previ a la inhalació del broncodilatador es considera una resposta broncodilatadora significativa. Alguns autors prefereixen utilitzar el percentatge d'increment respecte al valor teòric i, en aquest cas, la significació s'assoleix a partir d'un increment del 9% del FEV_1[115,116] (evidència C).

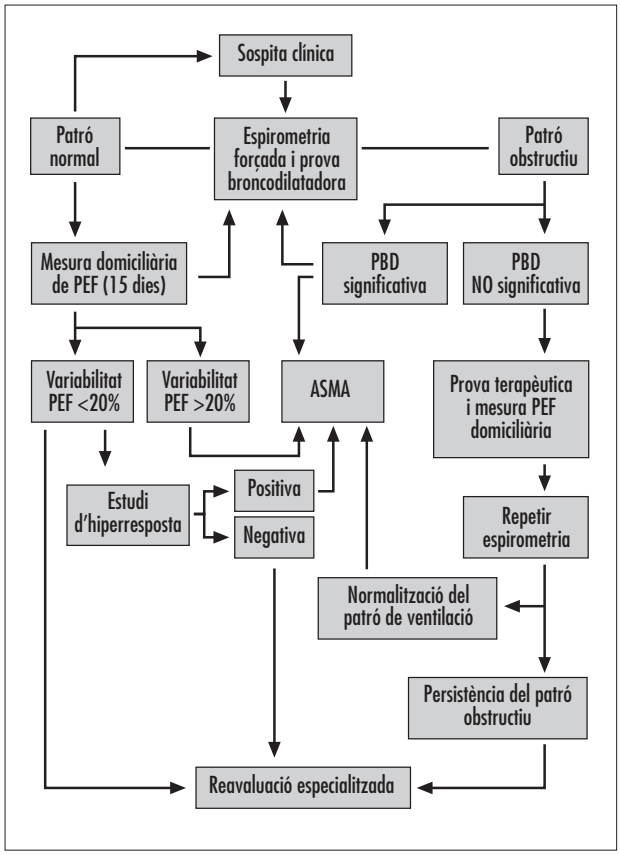


Figura 5.1 Confirmació diagnòstica de l'asma.
PBD: prova broncodilatadora; PEF: flux expiratori màxim

TAULA 5.3 DIFERENTS MANERES D'AVALUAR LA PROVA BRONCODILATADORA
• Administrar: salbutamol (200 µ, IP) o terbutalina (1 mg – Turbuhaler) o salbutamol nebulitzat (2,5 mg). Repetir l'espirometria al cap de 10 minuts. • Administrar prednisona o prednisolona 30 mg/dia durant 14 dies. Posteriorment, repetir l'espirometria.
Resposta significativa • Augment del 12% i 200 mL en el valor del FEV_1 // (post – pre/pre) ×100 // • Augment del 9% en el valor del FEV_1 respecte al valor de referència // (post – pre / VR) × 100 //
IP: inhalador pressuritzat; VR: valor de referència; Pre: abans del broncodilatador; Post: després del broncodilatador.

5.2.1.2 Flux expiratori màxim (PEF). La seva determinació seriada és molt útil en el diagnòstic, especialment en l'asma ocupacional (vegeu el capítol 12.5). No obstant això, no hauria de substituir l'espirometria en el procediment diagnòstic de l'asma. Per avaluar el PEF, s'utilitza un mesurador portàtil i es valoren la determinació màxima en dos moments del

dia (matí i tarda) i la variabilitat entre determinacions seriades[117]. Algunes societats[41] consideren la possibilitat d'utilitzar el PEF com a prova diagnòstica quan no sigui possible realitzar una espirometria. En aquest cas, en presència de símptomes sospitosos d'asma, la demostració d'una àmplia variabilitat del PEF confirmaria el diagnòstic, si bé la seva absència no permetria excloure'l[118]. S'accepta com a significativa una amplitud de variabilitat del PEF superior al 20% (vegeu la taula 5.4)[119] (evidència C).

5.2.1.3 Hiperresposta bronquial de tipus inespecífic. Es determina al laboratori mitjançant la inhalació de concentracions creixents de substàncies broncoconstrictores (metacolina, histamina, adenosina) i la valoració de la resposta per espirometria. Una disminució del FEV_1 igual o superior al 20% amb una concentració de metacolina igual o inferior a 8 mg/mL (PC20) es considera positiva i molt suggeridora d'asma[120]. Alguns autors han plantejat que la variabilitat del PEF podria estar relacionada amb la major resposta del FEV_1 a un broncodilatador i que, al seu torn, aquestes variables reflectirien la situació de major o menor grau d'hiperresposta bronquial. Tanmateix, no sembla que aquests aspectes siguin definitivament intercanviables[121] i la millor manera de conèixer el grau d'hiperresposta bronquial consistiria a mesurar-la directament[122]. En condicions clíniques controlades i en estudis epidemiològics, pot utilitzar-se la prova d'esforç per valorar el grau d'hiperresposta bronquial.

5.2.1.4 Hiperresposta bronquial de tipus específic. Evidència, per mitjà de la reducció dels fluxos espiromètrics, la hiperresposta específica a un al·lergogen o a substàncies sospitoses de provocar asma ocupacional després de la seva inhalació (vegeu el capítol 12.5). També es realitza en laboratoris especialitzats i exigeix unes condicions metodològiques rigoroses i una cambra condicionada amb extractor.

TAULA 5.4 DIAGNÒSTIC DE L'ASMA MITJANÇANT EL MESURADOR DE FLUX EXPIRATORI MÀXIM

Objectiu:
Determinar una variació diürna superior al 20% en més de tres dies durant una setmana, en un registre de dues setmanes com a mínim

Fórmula recomanada:
(Valor més alt – valor més baix) × 100 / valor més alt

Exemple:
- Valor més alt: 400 L/min; valor més baix: 300 L/min
- Amplitud de la variabilitat =
  400 – 300 / 400 × 100 = 25%

PEF: flux expiratori màxim.

5.2.2 En l'infant. Generalment, el diagnòstic funcional de l'asma en els infants no és fàcil. D'una banda, la majoria dels nens pateix un asma lleu intermitent amb llargs períodes asimptomàtics i, de l'altra, com que el diagnòstic es basa en les proves de funció pulmonar, l'edat de l'infant o, més ben dit, la seva capacitat de col·laboració, és fonamental.

5.2.2.1 Infants col·laboradors (gairebé sempre majors de 5 anys). En aquests nens, el diagnòstic és equiparable al de l'adult i es basa en l'estudi de la funció pulmonar (taula 5.5).

– *Espirometria forçada i prova broncodilatadora (PBD).* Permet estudiar la limitació al flux aeri i la seva reversibilitat. Com en els adults, s'accepta com a criteri de reversibilitat positiu un augment del FEV_1 ⩾9% respecte al valor de predicció (VP)[123] o també, segons la SEPAR[113,124], un FEV_1 >12% respecte al valor inicial (VI) o un FEV_1 >9% respecte al VP. En infants, es pot admetre com a positiu un augment del FEV_1 >9% respecte al VI o al VP[116] (evidència C). Aquests mateixos valors s'admeten com a positius després d'un tractament amb prednisolona en dosis d'1 mg/kg/dia durant 10 dies. Només el 15% dels infants d'entre 5 i 19 anys realitza una espirometria segons les normes ATS/ERS/SEPAR, que exigeixen un temps d'expiració forçada superior a 6 segons[125] (evidència C). Les recomanacions de l'ATS accepten un temps d'exhalació més curt, però no l'especifiquen. En estudis ben dissenyats, s'ha demostrat que, a partir de 2 segons de temps d'expiració forçada, més del 90% dels nens ha realitzat un esforç màxim[125,126] (evidència C). Així doncs, només caldria que, independentment del temps d'expiració forçada, la corba flux/volum no acabés de manera brusca, o que la corba volum/temps mostrés un replà, encara que fos curt. Quan s'estudia la hiperresposta bronquial, s'admeten com a positius o significatius una prova d'exercici[122] i una prova de provocació amb sèrum salí hipertònic amb un descens del FEV_1 ⩾15%, i una prova de metacolina amb una caiguda del FEV_1 ⩾20%[127] (evidència C).

– *Flux expiratori màxim (PEF).* Pot confirmar el diagnòstic d'asma, quan després d'inhalar un broncodilatador el PEF és ⩾15% respecte al valor inicial, quan la variabilitat diürna del PEF és ⩾20% o quan, després de la prova de provocació per mitjà de l'exercici, la

TAULA 5.5 DIAGNÒSTIC FUNCIONAL DE L'ASMA EN INFANTS MAJORS DE 5 ANYS

- Prova broncodilatadora: ↑ FEV_1 ⩾9%
- Variabilitat del PEF ⩾20%
- Provocació amb metacolina ↓ FEV_1 ⩾20%
- Prova d'esforç ↓ FEV_1 ⩾15%
- Provocació amb sèrum salí hipertònic ↓ FEV_1 ⩾15%

caiguda del PEF és ⩾20% respecte al valor inicial[1]. Tanmateix, és important destacar que la majoria dels consensos recomana la utilització de l'espirometria com a tècnica diagnòstica per a l'asma, en lloc de la mesura del PEF.

5.2.2.2 Infants no col·laboradors (menors de 6 anys, en la majoria dels casos). El diagnòstic d'asma en aquest segment de població és clínic i per exclusió, després d'un diagnòstic diferencial ampli i complex. Tanmateix, l'estudi de la funció pulmonar en aquestes edats es realitza cada cop més sovint. Si bé els nivells d'evidència són discrets, les tècniques utilitzades habitualment són les següents (taula 5.6):

– *Pletismografia corporal*. Suggereix el diagnòstic d'asma quan, després d'una prova broncodilatadora, es produeix un increment de la conductància específica (sGaw) >25% (66% sensibilitat i 81% especificitat)[128] (evidència C).

– *Oscil·lometria per impulsos (IOS)*. Els punts de tall de la reversibilitat per a nens sans de 2 a 5 anys són la caiguda de la Rsr5 (resistència a 5 Hz) entre un 30 i un 40% respecte al VI[129] o del 27% respecte al valor previ[128], i l'augment del Xrs5 (reactància a 5 Hz) del 42% respecte al valor inicial o del 36% respecte al valor previ (evidència C).

– *Resistències per oclusió (Rint)*. Tècnica aplicable al 50% dels infants d'1-2 anys i al 88% dels infants de 2-6 anys. Recentment, s'han publicat les recomanacions ATS/ERS per a aquesta tècnica[130] i els valors de referència per a infants de 3-13 anys[131]. Es considera una PBD positiva quan es produeix una caiguda de la Rint-expiratòria >25% respecte al VI o >30% respecte al VP[128] (evidència C).

– *Compressió ràpida toracoabdominal amb o sense hiperinsuflació prèvia*. Aquesta tècnica permet estudiar el PEF dels lactants des de la capacitat residual funcional ($V_{màx}$ FRC), el flux expiratori forçat en el primer mig segon ($FEV_{0,5}$) i el flux expiratori forçat entre el 25 i el 75% de la capacitat vital forçada ($FEF_{25-75\%}$)[132,133]. El punt de tall per a la broncodilatació en lactants sans se situa en el 10% del $FEV_{0,5}$ i el 18% del $FEF_{25-27\%}$[134] (evidència C).

TAULA 5.6 DIAGNÒSTIC FUNCIONAL DE L'ASMA EN INFANTS MENORS DE 6 ANYS MITJANÇANT LA PROVA BRONCODILATADORA

- Pletismografia ↑ SG_{aw} ⩾25%
- Oscil·lometria per impulsos ↓ Rsr5 ⩾30%
- Oscil·lometria per impulsos ↑ Xrs5 ⩾40%
- Resistències per oclusió ↓ Rint ⩾25%
- Compressió toracoabdominal ↑ $FEV_{0,5}$ ⩾10%
- Compressió toracoabdominal ↑ $FEF_{25-75\%}$ ⩾18%

5.3 AL·LÈRGIA

Els al·lergògens inhalats són agents desencadenants de l'asma al·lèrgica, tant si és estacional com si és perenne[135]. En els pacients amb asma persistent, es recomana: identificar l'exposició a al·lergògens; realitzar proves cutànies o *in vitro* per demostrar la sensibilització als aeroal·lergògens habituals, incloent-hi algun de menys freqüent, deduït de l'anamnesi del pacient; i avaluar el grau de significació clínica de les proves cutànies positives en el context de la història clínica del pacient.

Les proves cutànies, concretament el *prick test* (prova de la punxada) són el mètode diagnòstic d'elecció pel seu cost reduït, la seva simplicitat, la seva ràpida realització i l'alta sensibilitat i seguretat[136,137]. La prevalença de proves cutànies positives en els asmàtics és elevada (75-80%). Tot i que la seva transcendència clínica no està ben definida, existeix una bona correlació amb les proves de provocació bronquial específica. A la taula 5.7, es detallen els pneumoal·lergògens que, sovint, provoquen asma. S'hauran de valorar en funció de la zona geogràfica de residència, les condicions d'humitat i de temperatura de la casa, els animals de companyia, les aficions i l'activitat laboral del pacient. Pel que fa a l'estudi de l'al·lèrgia *in vitro*, la determinació d'IgE total té un valor predictiu baix. La presència d'IgE específica indica sensibilització, de manera similar a les proves cutànies, i no malaltia. A més, no es correlaciona amb la intensitat dels símptomes.

5.4 MARCADORS DE LA INFLAMACIÓ

En els darrers anys, s'han introduït diferents procediments de laboratori per controlar l'evolució de la inflamació en l'asma. Els més utilitzats són la determinació del tipus, la quantitat i la proporció de *cèl·lules en l'esput induït* i la mesura de la *concentració d'òxid nítric* (NO) en l'aire expirat. En el primer cas, disposem d'un manual

TAULA 5.7 QUADRE D'AL·LERGÒGENS A INVESTIGAR EN CAS DE SOSPITA D'ASMA AL·LÈRGICA

Pòl·lens Gramínies: *Phleum p, Cynodon d* Malesa: *Parietaria j, Artemisia v, Plantago l, Salsola k* Arbres: *Olea e, Platanus a, Cupressus s*
Àcars *Dermatophagoides pts, Lepydoglyphus d, Tyrophagus p*
Epitelis animals Gat i gos
Fongs *Alternaria a, Cladosporium h, Aspergillus spp.*
Segons història clínica Bedoll, escarabat, hàmster, cobai, cavall, conill, làtex

de procediment per estandarditzar el mètode d'obtenció i lectura de les mostres[138], així com d'unes recomanacions internacionals sobre el seu ús[139]. Els límits superiors de referència emprats habitualment en el recompte d'eosinòfils en l'esput són 2,5 o 3%. La determinació de la concentració de NO en l'aire expirat ha estat oportunament estandarditzada[140] i el seu ús s'ha estès, especialment en pediatria. Alguns autors proposen ajustar el tractament antiinflamatori en funció d'aquesta variable[141]. Tanmateix, el seu ús en el diagnòstic i el control de l'asma no està àmpliament validat i calen més estudis longitudinals. Les principals indicacions d'aquestes tècniques són: controlar el tractament, sobretot per optimitzar les dosis de corticosteroides i assegurar el compliment; valorar el tipus i la intensitat de les exacerbacions i en algunes situacions d'estudi diagnòstic, com ara en els casos de tos crònica o sospita d'asma ocupacional (evidència C). L'ús de l'esput induït, de la concentració de NO o, més recentment, de l'anàlisi del condensat de l'aire expirat, obeeix a la influència de diferents grups d'investigació i a les possibilitats d'adquisició d'utillatge o d'aprenentatge de les tècniques, més que no pas al predomini d'un procediment sobre l'altre[142].

6. CLASSIFICACIÓ CLÍNICA

6.1 EN L'ADULT

La utilització d'una classificació estandarditzada de la gravetat de l'asma permet, d'una banda, ajustar el tractament de cada pacient (evidència D) a la seva situació real i, de l'altra, la posterior avaluació dels resultats. La classificació s'ha de basar en (evidència D): l'anamnesi de símptomes i d'aguditzacions; les mesures objectives de l'obstrucció bronquial, si existeix; i l'impacte sobre la vida diària. L'estimació de la intensitat de l'asma no s'ha de realitzar durant una agudització, sinó quan el pacient es troba en situació estable (evidència D) (vegeu els criteris de control de l'asma al capítol 8.2) i rep la medicació que permet mantenir aquesta estabilitat. El nivell de gravetat que s'assignarà serà el nivell del paràmetre més afectat (evidència D). Les preguntes clau per determinar-lo són les següents (evidència D):

– *Quants cops es desperta a causa de la tos, els xiulets o l'opressió toràcica?*

– *Quants cops interfereixen els xiulets, la tos o l'opressió toràcica en la seva activitat habitual?*

– *Quants cops utilitza l'inhalador de rescat a causa dels xiulets, la tos o l'opressió toràcica?*

La taula 6.1 mostra els nivells de gravetat clínica (en pacients que no reben tractament o que no reben el tractament adequat). Aquesta classificació no és permanent, sinó que el pacient ha de ser avaluat cada 3-6 mesos i reclassificat en funció dels símptomes o de la funció pulmonar que presenta llavors (evidència D). En el seguiment dels pacients, a l'hora de canviar el nivell de gravetat, a més dels símptomes, també s'han de tenir en compte la història evolutiva de la malaltia i el tractament necessari per mantenir-la estable. Tanmateix, cal ser prudents a l'hora de reclassificar en un nivell inferior de gravetat aquells pacients amb un bon control clínic aparent de la malaltia, però amb una morbiditat elevada i que necessiten dosis altes de tractament. Abans de modificar el nivell de gravetat, cal comprovar que l'ús de la medicació, l'adhesió al tractament, la tècnica d'inhalació del dispositiu o els dispositius que utilitza en el tractament i la conducta d'evitació dels desencadenants inespecífics (tabac) i específics (al·lergògens) són adequats (evidència D). Aquesta classificació clínica protocol·litzada és un sistema d'ajut per a la sistematització del tractament d'aquests pacients. Amb tot, no hauria de substituir la capacitat resolutiva del facultatiu per prendre altres decisions complementàries.

TAULA 6.1 NIVELLS DE GRAVETAT CLÍNICA DE L'ASMA EN L'ADULT. CLASSIFICACIÓ CLÍNICA

	Símptomes diürns	Símptomes nocturns	Funció pulmonar
Intermitent	2 dies a la setmana	2 cops cada mes	FEV_1 o PEF 80% Variabilitat PEF <20%
Persistent lleu	>2 dies a la setmana però no diaris	>2 cops cada mes	FEV_1 o PEF 80% Variabilitat PEF 20-30%
Persistent moderada	Símptomes diaris Els símptomes alteren l'activitat normal diària i el son	>1 cop a la setmana	FEV_1 o PEF >60-<80% Variabilitat PEF >30%
Persistent greu	Símptomes continus Crisis freqüents Activitat habitual molt alterada	Freqüents	FEV_1 o PEF ≤60% Variabilitat PEF >30%

TAULA 6.2 NIVELLS DE GRAVETAT DE L'ASMA EN L'INFANT. CLASSIFICACIÓ CLÍNICA			
	Exacerbacions	**Símptomes amb exercici**	**Funció pulmonar**
Episòdica ocasional	Ocasionals, 1 cada 4 o 6 setmanes	Sibilàncies lleus ocasionals, després d'exercici intens	FEV_1 80% Variabilitat PEF <20%
Episòdica freqüent	Freqüents, >1 cada 4 o 6 setmanes	Sibilàncies >1 cop cada setmana després d'exercici moderat	FEV_1 80% Variabilitat PEF <20% Prova exercici positiva
Persistent moderada	Freqüents. Símptomes freqüents que alteren l'activitat normal diària i el son	Sibilàncies >1 cop cada setmana després d'exercici mínim	FEV_1 >70-80% Variabilitat PEF >20 ⩾30%
Persistent greu	Freqüents. Símptomes continus. Ritme d'activitat habitual i son molt alterats	Sibilàncies freqüents per esforç mínim	FEV_1 <70% Variabilitat PEF >30%

6.2 EN L'INFANT

El tractament adequat de l'infant asmàtic requereix un diagnòstic correcte i una classificació de la seva gravetat. Tots dos punts són especialment conflictius en el lactant i en l'infant incapaç de realitzar un estudi funcional adequat. Les classificacions habituals (GINA) s'han concebut pensant en l'adult i no s'adapten bé a les característiques de l'infant, la qual cosa les fa complexes i poc útils en l'àmbit pediàtric. Les classificacions realitzades per pediatres i adreçades a pediatres simplifiquen la qüestió[143]. La classificació que figura en aquesta guia es fonamenta, en part, en altres propostes efectuades per diverses societats científiques del nostre país. En infants menors de 5 anys i en aquells en què no es pot realitzar una espirometria, només es tindran en compte els símptomes. Hi ha quatre estadis: asma episòdica ocasional, asma episòdica freqüent, asma persistent moderada i asma persistent greu (vegeu la taula 6.2).

7. TRACTAMENT DE LA CRISI D'ASMA

7.1 EN L'ADULT

7.1.1 Atenció al domicili del pacient. El tractament de la crisi lleu al domicili consistirà en un agonista beta-adrenèrgic (AA-β_2) administrat per mitjà d'un inhalador pressuritzat (IP), sempre que s'observi una millora ràpida i es disposi dels mitjans adequats per al seu possible trasllat a un hospital, en cas de crisi greu. Els pacients que tinguin un pla d'autotractament i sàpiguen reconèixer i avaluar els símptomes, poden començar el tractament al seu domicili i acudir a un centre sanitari si no milloren. El tractament de l'agudització asmàtica al domicili ha d'anar encaminat a la resolució de les crisis lleus i moderades. L'avaluació clínica inicial és essencial per identificar els pacients amb asma aguda greu (vegeu la taula 7.1), que, després del tractament inicial, han de ser traslladats a l'hospital.

7.1.2 Atenció en consultes extrahospitalàries. Com en l'apartat anterior, en cas de símptomes o signes que indiquin gravetat extrema o risc vital, cal contactar amb una unitat de transport mèdic urgent per si calgués intubació i ventilació mecànica, i trasllat a l'hospital. En la resta de casos, s'administraran conjuntament AA-β_2 i bromur d'ipratropi en 4 pulsacions consecutives cada 10 min i 3 cops, o en nebulització (salbutamol 2,5-5 mg, bromur d'ipratropi 0,5 mg). També s'administraran esteroides sistèmics (metilprednisolona 40-60 mg o hidrocortisona 200 mg i.v.). El trasllat a l'hospital es realitzarà amb oxigen i mantenint la nebulització amb AA-β_2. En els casos sense signes de risc vital, la valoració de la gravetat en funció de la clínica (taula 7.1) i del grau d'obstrucció (PEF o FEV_1) permet establir les pautes següents (figura 7.1).

– ***Crisi lleu.*** AAβ_2 inhalats d'acció curta: 4 inhalacions de terbutalina (0,25 mg/inhalació o 0,5 mg/dosi pols seca) o salbutamol (0,1 mg/inhalació) cada 10 min i 3 cops consecutius. L'estabilització del PEF després de 60 min i la millora clínica permeten l'alta. El tractament durant les hores següents, fins la valoració del seu metge en un termini de 24-48 hores, ha d'incloure AA-β_2 inhalats de durada llarga i AA-β_2 ràpids a demanda, corticosteroides inhalats en dosis altes i esteroides orals (40 mg/dia).

– ***Crisi moderada-greu***. Nebulització amb AA-β_2 (salbutamol 2,5-5 mg) i bromur d'ipratropi (0,5 mg), esteroides sistèmics (metilprednisolona 40-60 mg o hidrocortisona 200 mg i.v.) i oxigenoteràpia, si és possible. Després de 15-30 minuts, es torna a avaluar. Si el PEF o el FEV_1 roman entre el 50 i el 75%, cal administrar novament AA-β_2 fins a 3 cops.

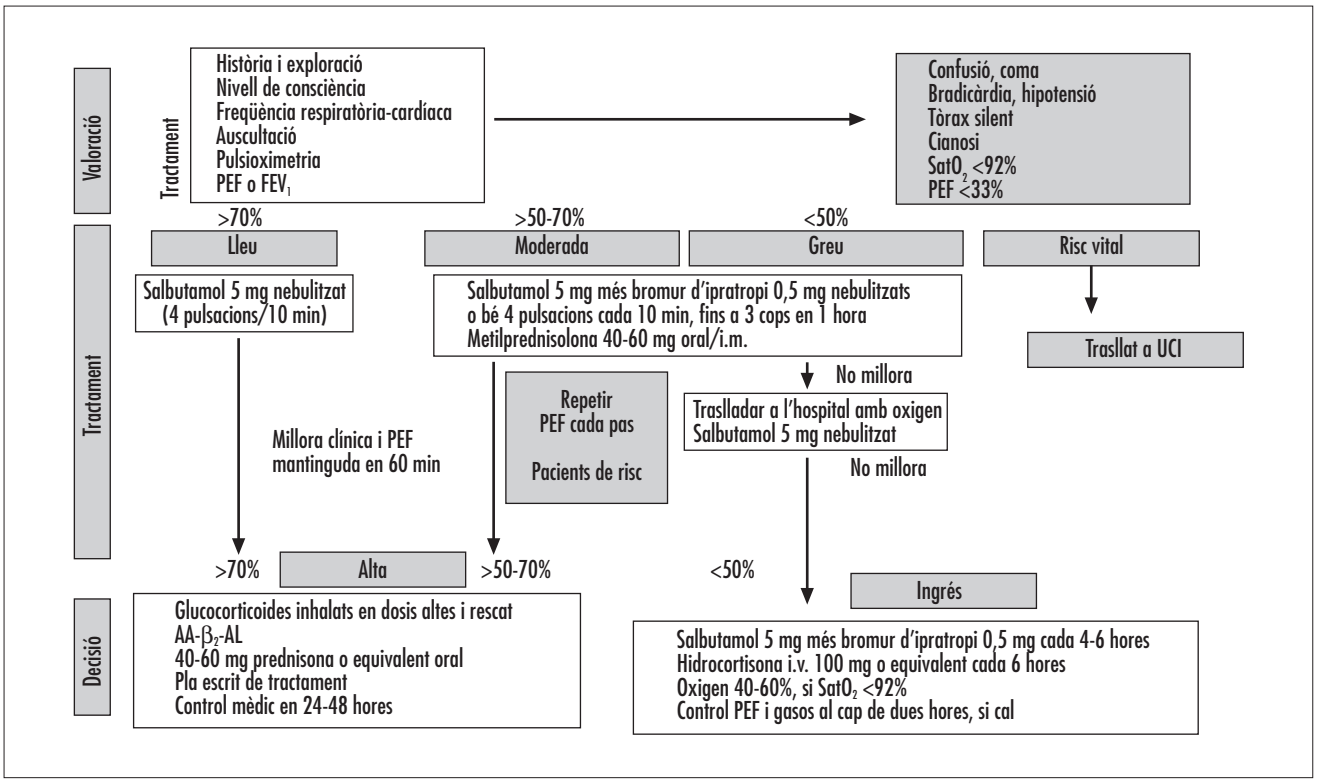


Figura 7.1 Algoritme de tractament de la crisi d'asma en consultes extrahospitalàries i d'atenció primària

Criteris de trasllat a l'hospital (evidència B): presència de signes de risc vital imminent; PEF o FEV_1 inferior al 33%; PEF o FEV_1 inferior al 50% o resposta clínica inadequada malgrat el tractament; pacients amb sospita d'asma de risc vital: exacerbacions recents, ingrés previ a la UCI, duració crisis >1 setmana, o <2 h i problemes psicosocials[144], i impossibilitat de ser controlat mèdicament durant les 24 h següents.

7.1.3 Atenció al servei d'urgències hospitalàries. L'agudització asmàtica és un esdeveniment potencialment letal si no s'avalua i es tracta de forma adequada. La valoració inicial ha d'anar encaminada a confirmar l'origen asmàtic de la crisi, establir la gravetat i identificar els pacients d'alt risc d'asma letal. En primer lloc, cal examinar els símptomes i els signes que indiquin gravetat extrema o risc vital i que facin necessari contactar amb les unitats de cura intensiva per la possibilitat que calgui intubació i ventilació mecànica: disminució del nivell de consciència, obnubilació, coma; bradicàrdia, disrítmia cardíaca, hipotensió; cianosi; tòrax silent en l'auscultació respiratòria. El pas següent en la valoració és la mesura objectiva del grau d'obstrucció i de les alteracions de l'intercanvi gasós mitjançant la determinació del PEF o del FEV_1 i la pulsioximetria. Hi ha altres aspectes de la crisi observats en l'exploració i l'anamnesi inicial que són importants (vegeu la taula 7.1), però només els criteris objectius han mostrat un valor pronòstic significatiu[145] (evidència B). La mesura del PEF s'expressa en dades absolutes o referides al millor valor personal previ. En funció de la mesura del PEF o del FEV_1, es consideraran els límits següents (evidència D):

– Lleu: >70% o >300 L/min.
– Moderada: 50-70% o 150-300 L/min.
– Greu: 30-50% o <150 L/min.
– Molt greu: <33%.

La mesura de la saturació d'oxigen ($SatO_2$) amb el pulsioxímetre serveix de guia en el tractament. Una $SatO_2$ arterial inferior al 92% obliga a realitzar una gasometria arterial. La radiografia de tòrax només es realitzarà en els casos en què l'anamnesi o l'exploració física addueixin dades suggeridores de malaltia afegida (pneumònia, atelèctasi per taps de moc, pneumotòrax o pneumatomediastí), o en pacients que no responguin al tractament inicial. El tractament recomanat es mostra a la figura 7.2.

– Crisi lleu. S'administraran AA-β_2 inhalats d'acció curta (salbutamol, 2,5-5 mg, o terbutalina, 10 mg). Si s'utilitzen IP, es realitzaran 4 pulsacions consecutives de salbutamol (0,1 mg/inhalació) o terbutalina (0,25 mg/inhalació o 0,5 mg/dosi pols seca) cada 10 min i 3 vegades. Els estudis que comparen els efectes de dosis equiefectives d'AA-β_2 en IP o nebulitzats durant una agudització greu d'asma (AGA) mostren que el grau de broncodilatació aconseguit es similar[146] (evidència A).

TAULA 7.1

	Lleu	Moderada	Greu	Molt greu
Dispnea	Caminar	Assegut	Parlar	
Parla	Paràgrafs	Frases	Paraules	
Consciència	Normal	Normal	Disminuïda	Confús
F. respiratòria	Augmentada	Augmentada	>30/min	
M. accessòria	Normal	Intercostal Esternocl.	Tots Aleteig nasal	M. paradoxal
Sibilàncies	Expiratòries	Insp.-Exp.	Insp.-Exp.	Silenci
F. cardíaca	<100	100-120	>120	Bradicàrdia
PEF	>70%	50-70%	33-50%	<33%
PaO_2	Normal	>60 mmHg	<60 mmHg	
$SatO_2$	>95%	90-95%	<90%	
$PaCO_2$	<45 mmHg	<45 mmHg	>45 mmHg	

Al cap de 30-60 min del tractament, es valorarà de nou el PEF: si es manté estable i no existeixen alteracions clíniques, el pacient pot ser donat d'alta.

– Crisi greu-moderada. La primera acció consistirà a administrar oxigen en concentracions inspiratòries altes (40-60%), controlant que la $SatO_2$ sigui sempre >92%. La utilització de fluxos alts permet nebulitzar fàrmacs inhalats en cas de trasllat en ambulància mentre s'arriba a l'hospital. Els AA-β_2 d'acció curta per via inhalatòria (salbutamol 2,5-5 mg o terbutalina 10 mg) són el tractament d'elecció de l'AGA, tant per la seva eficàcia com per la rapidesa de la seva acció broncodilatadora[147] (evidència A). L'administració per via parenteral, ja sigui intravenosa o subcutània, es reserva per a les situacions de deteriorament del nivell de consciència o fatiga muscular que impedeixen la utilització correcta de la via inhalatòria. La pauta recomanada és de tres dosis consecutives de salbutamol (2,5 mg) cada 30 min en funció de la resposta o, en casos greus, la nebulització contínua a un ritme de 10 mg/h. La utilització de bromur d'ipratropi nebulitzat (0,5 mg) en la fase inicial de les crisis asmàtiques en pacients amb AGA o amb una resposta inicial pobre als AA-β_2, pot augmentar el grau de broncodilatació obtingut[148] (evidència A). L'administració precoç d'esteroides durant l'AGA disminueix la mortalitat, els índexs d'admissió i les recaigudes a curt termini[149,150] (evidència A). La dosi d'esteroides recomanada és de 100-200 mg d'hidrocortisona a l'inici o de 40-60 mg de metilprednisolona. No s'han demostrat efectes millors amb dosis altes, ni diferències entre l'administració intravenosa i l'oral (evidència B). La utilització de corticosteroides inhalats s'ha de reprendre tan aviat com sigui possible, però en cap cas s'ha demostrat que per utilitzar-los s'hagin de retirar els primers. La nebulització de corticosteroides durant la crisi pot ser una alternativa (evidència B).

– Mala resposta al tractament. Per valorar-la s'ha de realitzar una determinació del PEF o del FEV_1 i una pulsioximetria als 30 min. En els pacients en què inicialment existien alteracions de la saturació, s'ha de repetir la gasometria arterial i s'ha de realitzar una radiografia de tòrax, si no es produeix una millora inicial. La manca de resposta clínica i funcional obliga a afegir altres broncodilatadors. L'administració de sulfat de magnesi, en dosi única d'1,2-2 g durant 20 min, ha mostrat un efecte beneficiós en les crisis més greus[151] (evidència A). L'administració d'aminofil·lina (5 mg/kg durant 20 min) és una alternativa terapèutica.

– Decisió final. Després del tractament inicial, cal avaluar novament la resposta. La millora clínica i fun-

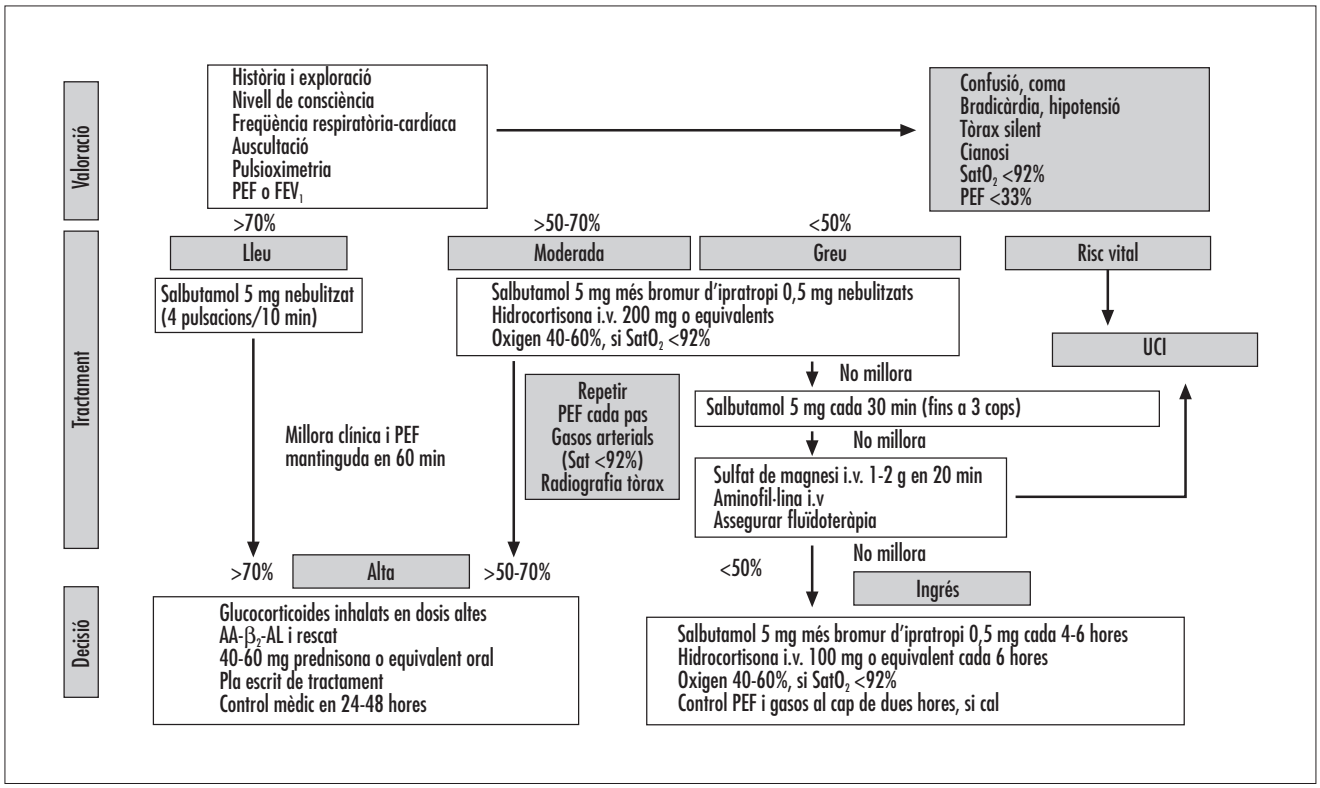


Figura 7.2 Algoritme de tractament de la crisi asmàtica a l'hospital

cional (PEF o FEV_1 >70%) en pacients sense factors de risc d'asma de risc vital permet donar-los l'alta. El tractament després de l'alta ha d'incloure AA-β_2 inhalats d'acció perllongada i AA-β_2 ràpids a demanda, corticosteroides inhalats en dosis altes i esteroides orals (40 mg/dia). Si no es produeix una millora (PEF o FEV_1 <50% o deteriorament progressiu del PEF), es contactarà amb la UCI, en funció de la gravetat. Les causes que justifiquen l'ingrés a la UCI són: la necessitat d'intubació i ventilació mecànica; el deteriorament progressiu del nivell de consciència o la fatiga muscular; una aturada cardíaca o respiratòria; i una insuficiència respiratòria global (pH <7,3; PaO_2 <60 mmHg o $PaCO_2$ >45 mmHg) malgrat el tractament amb oxigen a concentracions altes (FiO_2 >50%).

7.2 EN L'INFANT

7.2.1 Valoració de la crisi. Les aguditzacions es caracteritzen per episodis d'augment de la tos, sibilàncies i dispnea, reversibles amb fàrmacs broncodilatadors. Abans d'iniciar el tractament, cal realitzar una història clínica dirigida (aguditzacions prèvies, factors de risc, ingressos anteriors a l'hospital i a la UCIP, durada de la crisi, possibles desencadenants, tractament de fons, consum de broncodilatadors, broncodilatadors administrats en la crisi, últimes dosis, etc.). Durant el tractament de les crisis moderades i greus, s'han de realitzar valoracions freqüents (exploració física, freqüència cardíaca i respiratòria, $SatO_2$) per avaluar la resposta al tractament (evidència D). En nens més grans de 6-8 anys, es recomana monitorar el PEF durant les aguditzacions lleus i moderades (evidència D)[152].

7.2.2 Tractament

Oxigen. És obligatori quan la $SatO_2$ és inferior al 91%. S'ha d'interrompre quan la $SatO_2$ (sense aportació d'oxigen) sigui superior al 94% (evidència D).

Agonistes beta-adrenèrgics d'acció curta. El protocol de 3 administracions de salbutamol (0,2-0,4 mg) a intervals de 20 min és segur i eficaç com a tractament inicial. Cal modificar la dosi i els temps en funció de la gravetat de la crisi i de la resposta al tractament (evidència D).

– En nens majors d'1 any, l'administració de salbutamol és igual d'eficaç amb inhalador pressuritzat amb cambra espaiadora que amb nebulitzador[152].

– En nens d'entre 2 i 4 anys, la fracció pulmonar disponible del fàrmac (dipòsit pulmonar, 5,4%) és menor que entre els de 5-8 anys (9,6-11,1%), la qual cosa suggereix que, com més petits són, més gran ha de ser la dosi a administrar (evidència B)[152].

– La via inhalatòria és l'òptima per administrar AA-β_2. La via subcutània i la intravenosa no són superiors a la via inhalatòria i s'han de reservar exclusiva-

ment per a nens amb capacitat de col·laboració nul·la (evidència B).

Glucocorticoides (GC). El tractament precoç amb GC està recomanat quan el malalt no respon de manera ràpida i completa als AA-β_2 inhalats (evidència A)[152,153]. La prednisona oral, en dosis de 0,5-1 mg/kg de pes, és segura i eficaç (evidència A).

– Els GC inhalats s'han d'introduir de manera precoç en les aguditzacions (evidència A). No existeixen prou evidències per recomanar el tractament exclusiu amb GC inhalats en les crisis asmàtiques (evidència A)[154].

– En els infants que no accepten la via oral per a l'administració de GC, poden administrar-se per via inhalatòria o intramuscular (evidència C).

Bromur d'ipratropi. Es recomana el seu ús a les unitats d'urgències, associat amb salbutamol, en les crisis moderades i greus (inhalat, en dosis de 0,5 mg, en la 2ª i la 3ª tandes de salbutamol)[155]. Per prevenir una hospitalització, cal tractar 12 nens[152].

Sulfat de magnesi. En infants amb crisis asmàtiques greus, s'ha de considerar la seva administració, juntament amb les mesures anteriors[153,156]. No s'han observat efectes adversos amb dosis intravenoses de 25-75 mg/kg (dosi màxima 2,5 g) (evidència B).

7.3 CRITERIS D'ALTA HOSPITALÀRIA

Els criteris utilitzats per decidir el moment de l'alta hospitalària depenen, d'una banda, de la resposta clínica i funcional al tractament administrat i, de l'altra, de les condicions individuals[157]. No existeixen evidències suficients que confirmin la utilitat dels criteris emprats habitualment, que es basen en recomanacions consensuades entre experts (evidència D). Aquests criteris són: una millora significativa dels símptomes asmàtics que van motivar l'ingrés del pacient, que ja pot caminar sense dispnea; no necessita medicació de rescat i el temps transcorregut entre cada administració és superior a 4 hores; l'exploració física és normal o quasi normal; el FEV_1 o el PEF és superior al 70% del seu valor teòric o del millor valor personal i la variabilitat diària és inferior al 25%; la $SatO_2$ és superior al 90%; no necessita tractament administrat per via intravenosa i l'administrat per via inhalatòria, el realitza correctament. Tot i que aquests criteris suposen la resolució quasi completa de la crisi, alguns estudis (evidència B) demostren que no existeix una taxa major de recaigudes en cas d'alta precoç amb remissió incompleta dels símptomes i de la funció pulmonar[158]. En el moment de l'alta hospitalària, tots els pacients han de comptar amb un pla escrit en què se'ls informi del tractament i les accions a realitzar en cas de deteriorament, i cal garantir un seguiment mèdic durant almenys les 24-48 hores següents a l'alta. Els pacients han de conèixer els conceptes bàsics de la seva malaltia, els factors que l'agreugen i les característiques de les diverses opcions terapèutiques. Així mateix, cal assegurar-se que la realització de les maniobres inhalatòries i la utilització dels mesuradors de PEF són correctes.

8. TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE MANTENIMENT

8.1 OBJECTIUS I CRITERIS DE CONTROL

El primer *objectiu del tractament* de l'asma és assolir i mantenir el control de la malaltia. Aquest control s'ha d'atènyer tan aviat com sigui possible i ha de permetre que, tant l'adult com l'infant, puguin realitzar totes les activitats quotidianes sense limitacions, incloent-hi les esportives. Altres objectius són prevenir l'aparició d'una obstrucció crònica al flux aeri i reduir la mortalitat per asma. Per assolir aquests objectius, cal seguir una estratègia global i individualitzada a llarg termini, basada en un tractament farmacològic òptim ajustat a la gravetat de l'asma, amb el menor nombre de medicaments i la dosi més baixa possible, juntament amb mesures de supervisió, de control ambiental i d'educació del pacient i/o de la seva família[159].

El control de l'asma és possible en la majoria dels pacients i podria establir-se un cop assolits els requisits següents (evidència D): símptomes crònics absents o mínims (diürns, nocturns i amb esforç); activitat habitual sense limitacions (física, laboral, escolar i social); exacerbacions absents o mínimes, sense necessitat de visites d'urgència o d'ingressos hospitalaris; funció pulmonar normal o quasi normal (FEV_1 o PEF >80% i/o variabilitat del PEF <20%); ús de medicació de rescat nul o mínim (agonistes beta-adrenèrgics); efectes adversos produïts pels fàrmacs nuls o mínims. Cal una avaluació periòdica del pacient per determinar si es compleixen aquests criteris. A la taula 8.1 es mostren les preguntes a formular en el seguiment (evidència D).

8.2 EN L'ADULT

La medicació emprada en l'asma s'utilitza per prevenir i millorar els símptomes i l'obstrucció al flux aeri, i inclou fàrmacs controladors (tractament de manteniment) i simptomàtics o de rescat. Aquests fàrmacs poden administrar-se per diferents vies (inhalada, oral i parenteral).

TAULA 8.1 PREGUNTES RECOMANADES PER ESTABLIR EL GRAU DE CONTROL DE L'ASMA

- Ha tingut símptomes durant el dia o la nit?
- Ha patit crisis, ha acudit a urgències o ha ingressat a l'hospital?
- Ha necessitat més medicació que la prescrita?
- Ha reduït o abandonat la seva activitat habitual (física, laboral, escolar i social)?
- Ha disminuït el seu PEF?
- Ha tingut algun problema per causa de la medicació?

TAULA 8.2 TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE MANTENIMENT EN L'ASMA DE L'ADULT, SEGONS EL SEU NIVELL DE GRAVETAT CLÍNICA	
En tots els nivells, s'afegirà, com a medicació de rescat administrada a demanda, un AA-β2 de durada curta[1]	
Intermitent lleu	1. AA-β_2 de durada curta[1] inhalat (a demanda)
Persistent lleu	1. Glucocorticoide inhalat[2] (<500 µg/dia) 2. A considerar, en certs casos, el canvi per un antagonista dels receptors de leucotriens[3]
Persistent moderada	1. Glucocorticoide inhalat[2] (200-1.000 µg/dia) juntament amb AA-β_2 de durada llarga[4] inhalat 2. A considerar, en certs casos, afegir antagonista dels receptors de leucotriens[3] (per disminuir la quantitat de glucocorticoides inhalats)
Persistent greu	1. Glucocorticoide inhalat[2] (>1.000 µg/dia) juntament amb AA-β_2 de durada llarga[4] inhalat 2. A considerar, en certs casos, afegir: • Antagonista dels receptors de leucotriens[3] (si no hi ha resposta al tractament anterior i per disminuir la quantitat de glucocorticoides inhalats). O, • Teofil·lina d'alliberament retardat (si no hi ha resposta al tractament anterior) 3. Afegir glucocorticoide oral[5], si el control clínic és insuficient, valorant benefici-risc

[1]Salbutamol, terbutalina. [2]Budesonida, beclometasona, fluticasona (meitat de les dosis de budesonida), ciclesonida (meitat de les dosis de budesonida). [3]Montelucast, zafirlucast. [4]Salmeterol, formoterol. [5]Prednisona, metilprednisolona, deflazacort.

TAULA 8.3 AGONISTES BETA-ADRENÈRGICS ADMINISTRATS PER VIA INHALATÒRIA

	Quantitat per inhalació (µg)		Temps de l'efecte (min)		
Fàrmac	**Inhalador pressuritzat**	**Pols seca**	**Inici**	**Màxim**	**Durada**
Acció curta:					
Salbutamol	0,1	–	3-5	60-90	180-360
Terbutalina	0,25	0,5	3-5	60-90	180-360
Fenoterol	0,05	0,2	3-5	60-90	180-360
Acció llarga:					
Formoterol	0,012	0,009-0,0045	3-5	60-90	660-720
Salmeterol	0,25	0,5	20-45	120-240	660-720

L'avantatge principal de la via inhalatòria és que el fàrmac arriba directament a la via aèria a concentracions altes i, per tant, és més efectiu a la zona i, alhora, es redueixen els efectes sistèmics. L'elecció del tractament farmacològic s'ha de realitzar en funció la gravetat de l'asma (taula 8.2).

8.2.1 Asma intermitent. No es recomana l'ús de medicació controladora cada dia, sinó la utilització «a demanda» d'un antagonista beta-adrenèrgic d'acció ràpida (AA-β_2-AR) inhalat (evidència A) (taula 8.3). Els pacients amb asma intermitent però amb exacerbacions greus podrien tractar-se com els que pateixen asma persistent moderada (evidència D). Abans de realitzar un esforç, els AA-β_2-AR són la medicació d'elecció[160].

8.2.2 Asma persistent lleu. Requereix medicació controladora cada dia. La teràpia bàsica consisteix en glucocorticoides inhalats (GCI) (evidències A). La dosi habitual oscil·la entre 200 i 500 µg/dia de budesonida o equivalent (taula 8.4), dividida en 1 o 2 administracions diàries (evidència B). Quan no es puguin administrar els GCI per alguna raó (incompliment terapèutic, tècnica d'inhalació defectuosa, efectes secundaris a la via aèria superior), es pot considerar la seva substitució per un antagonista dels receptors de leucotriens (ARLT), montelucast o zafirlucast (evidència B). Com a medicació de rescat, s'utilitzaran els AA-β_2-AR administrats a demanda pel mateix pacient.

8.2.3 Asma persistent moderada. Requereix medicació controladora diària. El tractament d'elecció és una combinació de GCI (de 200 a 1.000 µg/dia de budesonida o equivalent; vegeu la taula 8.4) i agonistes beta-adrenèrgics d'acció llarga (AA-β_2-AL) dos cops al dia (evidències A)[161,162]. Tots dos fàrmacs es poden admi-

TAULA 8.4 DOSIS EQUIPOTENCIALS ESTIMADES PER ALS ESTEROIDES INHALATS

Fàrmac	Dosis baixes (µg)	Dosis mitjanes (µg)	Dosis elevades (µg)
Beclometasona	200-500	500-1.000	>1.000
Budesonida	200-400	400-800	>800
Fluticasona	100-250	250-500	>500
Flunisolida	500-1.000	1.000-2.000	>2.000
Triamcinolona	400-1.000	1.000-2.000	>2.000
Ciclesonida*	100-200	200-400	>400

*Comercialització pròxima a Espanya.

nistrar combinats en un sol inhalador i estan disponibles en diverses presentacions (formoterol més budesonida o salmeterol més fluticasona), a diferents concentracions i amb diferents sistemes d'inhalació (de pols multidosi i inhalador pressuritzat). En situacions de control suficient de la malaltia, es pot considerar l'addició d'un ARLT, com a teràpia antiinflamatòria coadjuvant, per tal de no incrementar o, fins i tot, disminuir les dosis elevades de GCI[163,164] (evidència B). A més, s'utilitzaran els AA-β_2-AR administrats a demanda pel mateix pacient com a medicació de rescat.

8.2.4 Asma persistent greu. Requereix diversos fàrmacs controladors diaris, amb GCI en dosis altes (>1.000 µg/dia de budesonida o equivalent) juntament amb AA-β_2-AL dos cops al dia. De vegades, pot aconseguir-se un millor control clínic repartint les dosis de GCI en 4 preses diàries[165,166] (evidència A). Si el control no és bo, poden afegir-s'hi ARLT o teofil·lines d'alliberament retardat. Com a darrera opció, en casos seleccionats acuradament d'asma greu refractària al tractament proposat (vegeu el capítol 12.3), poden afegir-s'hi glucocorticoides orals (prednisona, metilprednisolona, deflazacort), en una dosi única matinal i en la menor quantitat possible que permeti mantenir controlada la malaltia. De moment, no existeixen evidències convincents que aconsellin afegir immunomoduladors per tal de disminuir les dosis de glucocorticoides orals. Com sempre, s'utilitzaran els AA-β_2-AR administrats a demanda pel mateix pacient com a medicació de rescat.

8.2.5 Reducció-manteniment de la teràpia controladora. Atesa la naturalesa crònica i el curs variable de la malaltia, el seu tractament també ha de ser flexible. Per tant, s'ha d'*actualitzar* o *revalorar* periòdicament, cada 3 i 6 mesos (evidència D). Un mateix pacient pot *pujar* o *baixar* d'un nivell a l'altre, en funció de la resposta al tractament. Si es produeix fracàs terapèutic i abans de pujar un graó, es comprovarà el compliment correcte del tractament i l'evitació de factors desencadenants per part del pacient, i es revisaran els altres aspectes educatius. El control de l'asma s'ha d'assolir i mantenir durant 3 mesos com a mínim, abans d'iniciar la reducció recomanable de la medicació. Aquesta reducció serà gradual, amb un descens progressiu de la medicació, fins a arribar a la quantitat mínima de tractament necessari per mantenir el pacient ben controlat. La dosi de GCI pot reduir-se aproximadament un 25% cada 3 mesos. En els pacients ben controlats que rebin dosis baixes de GCI, es considerarà la retirada dels AA-β_2-AL.

TAULA 8.5 TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE MANTENIMENT EN L'ASMA DE L'INFANT, SEGONS EL SEU NIVELL DE GRAVETAT CLÍNICA

En tots els nivells, s'afegirà, com a medicació de rescat administrada a demanda, un AA-β2 de durada curta[1]	
Episòdica ocasional	1. AA-β_2 de durada curta[1] inhalat (a demanda)
Episòdica freqüent	1. Glucocorticoide inhalat[2] (< 200 µg/dia) 2. A considerar, en certs casos, el canvi per un antagonista dels receptors de leucotriens[3]
Persistent moderada	1. Glucocorticoide inhalat[2] (200-400 µg/dia) juntament amb AA-β_2 de durada llarga[4] inhalat 2. A considerar, en certs casos, afegir antagonista dels receptors de leucotriens[3] (per disminuir la quantitat de glucocorticoides inhalats)
Persistent greu	1. Glucocorticoide inhalat[2] (200-400 µg/dia) juntament amb AA-β_2 de durada llarga[4] inhalat 2. A considerar, en certs casos, afegir: • Antagonista dels receptors de leucotriens[3] (si no hi ha resposta al tractament anterior i per disminuir la quantitat de glucocorticoides inhalats). O, • Teofil·lina d'alliberament retardat (si no hi ha resposta al tractament anterior) 3. Afegir glucocorticoide oral[5] (<10 mg/dia), si el control clínic és insuficient, valorant benefici-risc

[1]Salbutamol, terbutalina. [2]Budesonida, beclometasona, fluticasona (meitat de les dosis de budesonida), ciclesonida (meitat de les dosis de budesonida). [3]Montelucast. [4]Salmeterol, formoterol. [5]Prednisona, metilprednisolona, deflazacort.

Tot i que no existeix evidència, en el tractament de l'asma de presentació estacional, s'aconsella utilitzar els fàrmacs preventius abans de l'inici de l'estació, o quan es presenti el primer símptoma, i retirar-los quan finalitzi (evidència D).

8.3 EN L'INFANT

En funció de la classificació clínica anterior (capítol 6.2), es pot establir el següent pla de tractament farmacològic de manteniment (taula 8.5)[41,167]:

8.3.1 asma episòdica ocasional. S'administrarà un agonista beta-adrenèrgic d'acció ràpida (AA-β_2-AR) per via inhalada, a demanda, és a dir, només en cas de símptomes (evidència A per a nens més grans de 12 anys, B per a nens de 5 a 12 anys i D per a nens menors de 5 anys). L'ús freqüent d'AA-β_2-AR en un infant obliga a revisar el nivell de gravetat i el tractament de la seva malaltia (evidència B per >12 anys, D per infants de 5-12 anys, D per infants <5 anys)[41]. Pel que fa a l'eficàcia terapèutica, no hi ha diferències entre nebulitzadors o inhaladors amb cambra d'inhalació, sempre que s'utilitzin correctament.

8.3.2 Asma episòdica freqüent. El fàrmac d'elecció és el glucocorticoide inhalat (GCI), en dosis inferiors als 200 μg/dia de budesonida o equivalent (taula 8.4). Quan no es puguin administrar els GCI per alguna raó (incompliment terapèutic, tècnica d'inhalació defectuosa, efectes secundaris a la via aèria superior), i en malalts amb un marcat component d'asma a l'exercici, es pot considerar la seva substitució per antagonistes dels receptors de leucotriens (ARLT). S'utilitzarà un AA-β_2-AR inhalat, administrat a demanda, com a medicació de rescat (evidència A per a infants >12 anys, B per a infants de 5-12 anys).

8.3.3 Asma persistent moderada. El tractament de primera elecció és el GCI en dosis mitjanes de 200-400 μg/dia de budesonida o equivalent (taula 8.4), sol o combinat amb un agonista beta-adrenèrgic d'acció llarga (AA-β_2-AL) dos cops al dia (evidències A). Els AA-β_2-AL han de considerar-se com una alternativa a l'increment de les dosis d'esteroides i s'haurien d'emprar com a teràpia d'acompanyament amb dosis moderades i altes d'esteroides en el control dels símptomes persistents d'asma (evidències A)[168]. Es pot considerar l'addició d'un ARLT per tal de no incrementar la dosi de GCI si hi ha un control insuficient de la malaltia (evidència B)[169]. Com sempre, s'utilitzarà un AA-β_2-AR inhalat administrat a demanda, com a medicació de rescat.

8.3.4 Asma persistent greu. S'utilitzaran dosis elevades de GCI, entre 400 i 800 μg/dia de budesonida o equivalent (taula 8.4), juntament amb un AA-β_2-AL (evidència D per a infants >12 anys i de 5 a 12 anys). Si el control no és prou bo, poden afegir-s'hi ARLT o teofil·lina d'alliberament retardat. Si el pacient continua insuficientment controlat, abans d'iniciar el tractament amb glucocorticoide sistèmic s'ha de considerar la seva reavaluació per un especialista. En aquests casos, i en nens de 5-12 anys, no s'haurien de depassar els 10 mg/dia de glucocorticoides orals (evidència D). S'empraran els AA-β_2-AR inhalats administrats a demanda, com a medicació de rescat.

8.4 INHALADORS I NEBULITZADORS

Es poden utilitzar diverses vies d'administració de fàrmacs per al tractament de l'asma: oral, inhalada i parenteral (subcutània, intramuscular o intravenosa). Això no obstant, pels seus avantatges, la via de primera elecció és la inhalatòria[170,171]. Tanmateix, el seu inconvenient principal és la dificultat de la tècnica d'inhalació amb els dispositius inhaladors (vegeu la taula 8.6). Generalment, s'empren (taula 8.7) l'inhalador pressuritzat (IP), l'inhalador d'autodescàrrega, l'IP juntament amb la cambra d'inhalació, els dispositius de pols i els nebulitzadors. El desavantatge principal de l'IP és que requereix una bona coordinació entre la pulsació i la inhalació. L'ús de cambres espaiadores fa innecessària la coordinació i millora la distribució i la quantitat de

TAULA 8.6 ESTUDIS QUE INDIQUEN EL PERCENTATGE DELS INDIVIDUS QUE VAN REALITZAR CORRECTAMENT LA TÈCNICA D'INHALACIÓ AMB DIFERENTS DISPOSITIUS

	Inhalador pressuritzat	IP + CI	Dispositiu de pols
Plaza 1997[186]			Turbuhaler 28%*
Plaza 1998[187]	9%		
Giner 2002[176]	16% (73%)	10% (69%)	Turbuhaler 24% (77%) Accuhaler 27% (80%)
Serra-Batlles 2002[188]			Turbuhaler (90%) Accuhaler (93%)
Haro 2002[178]	19% (42%)		Turbuhaler 32% (70%)
Carrión 2000[189]	25%	32%	42%

Entre parèntesis, valors després de sessió d'ensinistrament. *: en personal sanitari (metges plantilla, metges residents, personal infermeria).
IP + CI: inhalador pressuritzat + cambra d'inhalació.

TAULA 8.7 MODELS DE DISPOSITIUS I DISPONIBILITAT DE FÀRMACS. (FINS A ABRIL DE 2003)

Accuhaler®	Salmeterol, fluticasona, salmeterol + fluticasona, salbutamol*
Aerolizer®	Budesonida, formoterol
Easyhaler®	Beclometasona
Turbuhaler®	Terbutalina, budesonida, formoterol i budesonida + formoterol
Inhalador pressuritzat	Salbutamol, terbutalina, salmeterol, formoterol, budesonida, fluticasona, bromur d'ipratropi, fluticasona + salmeterol
IP autodescàrrega	Beclometasona Autohaler®**, budesonida EasyBreath®

*No disponible a Espanya.
**Utilitza com a propel·lent l'HFA, que proporciona un aerosol amb partícules més petites i aporta un major dipòsit de fàrmac al pulmó[190].

TAULA 8.8 AVANTATGES I INCONVENIENTS DELS DIFERENTS DISPOSITIUS D'INHALACIÓ

Dispositiu	Avantatges	Limitacions
Inhalador pressuritzat	• Petits i lleugers • Percepció de la inhalació • Bona relació cost-benefici	• Coordinació difícil entre la inspiració i la descàrrega (excepte IP d'autodescàrrega) • Efecte fred-freó • Sense control de dosi • Utilització de propel·lents • Sensibles a temperatures extremes • Ús preferible amb cambra d'inhalació (excepte IP d'autodescàrrega)
Inhalador pressuritzat + cambra d'inhalació	• No coordinació inspiració-pulsació • Augmenta el dipòsit pulmonar de fàrmac • Disminueix les candidiasis orals	• Dimensions i portabilitat • Varietat i incompatibilitat de models per a inhalador pressuritzat
Dispositiu de pols	• Petits i lleugers • Tècnica d'utilització més senzilla • Control de dosi • No utilitzen propel·lents • En diversos estudis, són els preferits pels pacients • Poden emprar-se en pacients traqueostomitzats	• Necessiten un flux inspiratori mínim • Impacte orofaringi elevat i majors efectes secundaris
Nebulitzador	• Facilitat d'inhalació • Indicat en pacients crítics • Possibilitat d'administració de dosis altes	• Procediment lent • Poca portabilitat • Poc control de la dosi administrada • Necessiten una font d'energia • Neteja i manteniment laboriosos • Possibilitat de broncoconstricció

fàrmac que arriba a l'arbre bronquial[172] (evidència A); redueix el dipòsit de partícules del fàrmac a la boca i a l'orofaringe; i disminueix la tos i la possibilitat de candidiasi oral que pot associar-se a l'ús de glucocorticoides inhalats (evidència A); disminueix la biodisponibilitat sistèmica i el risc d'efectes sistèmics[173] (evidència B). Els inhaladors de pols no necessiten propel·lent. La tècnica d'inhalació és diferent a la dels IP i, en general, és més fàcil. A l'hora de prescriure un inhalador cal tenir en compte les característiques pròpies de cadascun dels dispositius (taula 8.8). Un aspecte fonamental en la utilització dels dispositius d'inhalació és que els seus usuaris han d'estar adequadament ensinistrats[174-178]. Per això, un cop escollit el dispositiu, se'ls han d'explicar les seves característiques i la tècnica apropiada d'inhalació, cal mostrar-los com s'usa, demanar-los que realitzin les maniobres d'inhalació (amb un dispositiu placebo) i corregir els possibles errors. Si no demostren una tècnica correcta, s'ha de considerar la possibilitat de canviar de dispositiu. A més, sempre que sigui possible, se supervisarà la seva destresa en les successives visites de control (vegeu sobre això la

TAULA 8.9 SISTEMES D'INHALACIÓ PER A INFANTS		
Edat	**Preferent**	**Alternativa**
<4 anys	• Inhalador pressuritzat amb cambra espaiadora i màscara facial	Nebulitzador amb màscara facial
De 4 a 6 anys	• Inhalador pressuritzat amb cambra espaiadora	Nebulitzador amb màscara facial
>5 anys	• Dispensador de pols seca • Inhalador pressuritzat activat per inspiració • Inhalador pressuritzat amb cambra espaiadora	Nebulitzador amb broquet

Modificada de GINA[1].

taula 11.2). Les recomanacions per a la utilització dels diferents dispositius d'inhalació en el cas dels infants s'exposen a la taula 8.9[1,179]. Actualment, es considera que els nebulitzadors no són els dispositius d'elecció per al tractament de manteniment habitual i haurien de reservar-se per a situacions especials (urgències, per exemple).

8.5 IMMUNOTERÀPIA

La immunoteràpia amb al·lergògens s'ha aplicat a malalties mediades per IgE i consisteix en l'administració de dosis creixents d'un al·lergogen per reduir la sensibilitat. Durant anys, s'ha usat de forma empírica en pacients amb asma. Recentment, diversos estudis han suggerit que podria tenir algun benefici en pacients amb asma al·lèrgica[180,181]. Una revisió Cochrane[182] que va analitzar 54 assaigs clínics aleatoritzats va confirmar l'eficàcia d'aquesta teràpia en l'asma monoal·lèrgica, amb una reducció dels símptomes, de la necessitat de medicació i de la hiperresposta bronquial específica i inespecífica (evidència A). Els al·lergògens utilitzats en els estudis revisats inclouen àcars, pòl·lens, epiteli d'animals i fongs. Aquests assaigs clínics comparaven els beneficis de la immunoteràpia respecte a un placebo; no hi ha estudis que comparin la immunoteràpia amb el tractament convencional. Això no obstant, encara queden algunes qüestions per resoldre: no se sap quins asmàtics se'n beneficien més; no s'han establert correctament la freqüència de les dosis i la duració de la teràpia; no hi ha dades de la relació cost-efectivitat en comparació amb la farmacoteràpia convencional i els extractes al·lergògens no es fabriquen de manera homogènia.

Pot provocar *efectes secundaris* locals (on s'injecta l'extracte) i, ocasionalment, reaccions sistèmiques greus, incloent-hi crisis greus d'asma i reaccions anafilàctiques que poden posar la vida en perill. Amb tota la informació disponible actualment, només es pot considerar, després de realitzar una evitació ambiental estricta i un tractament farmacològic adequat, en els asmàtics sensibilitzats a un sol al·lergogen, que no assoleixen un bon control de l'asma i que no presenten una forma greu de la malaltia (el FEV_1 ha de ser superior al 70% del teòric). Serà administrada per personal avesat i en centres que disposin de mitjans per tractar de manera immediata les complicacions greus que puguin sorgir[183-185].

9. TRACTAMENT NO FARMACOLÒGIC

9.1 MESURES D'EVITACIÓ DE L'EXPOSICIÓ A AL·LERGÒGENS

El contacte amb els pneumoal·lergògens als quals és sensible l'asmàtic estimula la reacció inflamatòria bronquial i indueix l'aparició d'exacerbacions. Per això, s'ha considerat important reduir l'exposició a aquests al·lergògens per millorar el control de l'asma. Tanmateix, l'evidència que hi ha sobre la utilitat d'aquestes mesures és escassa. El control ambiental és complex, difícil i, molt sovint, car. Els al·lergògens que podem provar de controlar són: àcars, epitelis, fongs, pòl·lens i residus d'escarabats.

9.1.1 Àcars. Les mesures físiques per provar de reduir el nombre d'àcars a l'habitació del pacients són les més útils: l'ús de cobertors antiàcars per al matalàs i el coixí és la mesura més eficaç (evidència B)[191]. Altres maneres de reduir la quantitat d'àcars, com rentar els llençols, les flassades i les cortines amb aigua calenta a més de 60 ºC, reduir la humitat interior de la casa per sota del 50%, enretirar les catifes i les moquetes, evitar la presència a l'habitació de llibres i de joguines que acumulin pols (com els peluixs) i ventilar suficientment la casa, sobretot el dormitori[192], tenen un nivell d'evidència menor. L'ús d'acaricides químics pot ser fins i tot perjudicial per al control de l'asma[191,193].

9.1.2 Fongs. Alguns autors aconsellen reduir la humitat ambiental, evitar l'ús d'humidificadors i, de vegades, aplicar pintures antifúngiques a les parets humides. En algunes zones del món, els fongs, en especial l'*Alternaria*, constitueixen l'al·lergogen més important per al

desenvolupament de l'asma (similar als àcars a les zones més humides). Tanmateix, hi ha poques evidències sobre la utilitat d'aplicar mesures preventives per millorar el control de l'asma en aquest cas[194].

9.1.3 Al·lergògens animals. Tots els animals de sang calenta, inclosos els petits rosegadors i ocells, desprenen productes potencialment al·lergògens. La millor mesura és allunyar les mascotes del domicili de qualsevol pacient que hi sigui al·lèrgic. S'ha de tenir en compte que, després de la sortida de l'animal, poden transcórrer uns quants mesos abans que el pacient experimenti una millora clínica evident[195]. Si és difícil desprendre's de la mascota, com a mínim s'ha d'impedir que entri al dormitori del pacient, per a la qual cosa es recomana que la porta del dormitori romangui sempre tancada, que s'enretirin les catifes i les moquetes, que acumulen els residus orgànics de l'animal, i banyar-lo cada setmana[196]. Malauradament, hi ha pocs estudis que avalin aquestes mesures[197].

9.1.4 Escarabats. En altres països s'ha comprovat que els pacients que viuen en cases infestades d'escarabats pateixen asma més sovint i de major gravetat[198]. Els insecticides químics són molt irritants, així doncs, s'han d'utilitzar amb precaució i no exposar mai al pacient. Es recomana emprar verins com l'àcid bòric o trampes especials; tanmateix, aquestes mesures no són del tot eficaces[199].

9.1.5 Pòl·lens. El pacient ha de saber quina és l'època de la pol·linització de les plantes a les quals és al·lèrgic i, en aquestes èpoques, ha d'evitar les activitats a l'aire lliure i sobre l'herba, les excursions al camp, etc. Ha de mantenir les finestres tancades durant la nit i, si viatja en automòbil, ho ha de fer sempre amb les finestretes tancades. L'ús de l'aire condicionat amb filtre antipòl·lens és útil.

9.2 DESHABITUACIÓ TABÀQUICA

El tabac és un factor que predisposa a l'agudització asmàtica i dificulta el control terapèutic de la malaltia. La intervenció, pel que fa a la prevenció i el tractament del tabaquisme en l'asma, es basa en les pautes següents:

– *Fer saber a l'entorn del pacient* que el fum del tabac és perjudicial per a la seva malaltia[200,201].

– *Aconsellar als fumadors actius que abandonin el consum de tabac* (evidència A). El consell no hauria de perllongar-se més de cinc minuts (*intervenció mínima*) i convé preguntar al pacient en cada visita pel seu grau de tabaquisme. El professional sanitari li oferirà ajuda per fer un intent d'abandó i l'informarà que existeixen mètodes per facilitar-lo[202].

– En el cas dels asmàtics fumadors que vulguin fer un intent seriós de deshabituació, *cal determinar el seu grau de dependència* de la nicotina. Per això, se'ls plantejaran tres preguntes: nombre de cigarrets diaris, temps transcorregut des que es lleva fins que consumeix el primer cigarret i quin és el que més necessita. Si les respostes són 20 o més cigarrets diaris, menys de 30 minuts i que el que més necessita és el primer del dia, el pacient mostra una elevada dependència de la nicotina. En aquests casos, és molt recomanable que el pacient inicii un tractament farmacològic d'ajuda per deixar de fumar. La SEPAR ha redactat normatives de tractament del tabaquisme amb recomanacions terapèutiques[202,203].

9.3 EVITACIÓ DE FÀRMACS DESENCADENANTS

9.3.1. Àcid acetilsalicílic (AAS) i altres antiinflamatoris no esteroides (AINE). Entre un 4 i un 28% dels adults amb asma (excepcionalment en infants), en especial els afectats de pòlips nasals i sinusitis, poden patir exacerbacions relacionades amb la ingestió d'AAS o altres AINE (vegeu el capítol 12.4). Les exacerbacions solen ser greus i, àdhuc, poden ser mortals. Es recomana evitar aquests fàrmacs en asmàtics adults i estan absolutament contraindicats en pacients que hagin presentat episodis previs d'intolerància, fins i tot, encara que no evolucionessin amb símptomes asmàtics. Quan calgui tractament analgèsic, es pot administrar: *paracetamol*, sense depassar 1 g per dosi, ja que el 4-10% d'aquests malalts pot patir crisis (generalment lleus), *dextropropoxifè*, *codeïna*, *tramadol*, *trilitrat* i *derivats morfínics*. Quan es necessiti tractament antiinflamatori de durada curta, s'utilitzaran els *inhibidors selectius de la COX-2* (celecoxib, refecoxib) o *glucocorticoides*. El *salsalat* és una alternativa a l'AAS i als AINE, si bé cal emprar-lo amb cura i realitzar prèviament una prova de tolerància amb dosis creixents en un servei especialitzat. Actualment, la *desensibilització a l'àcid acetilsalicílic* ha caigut en desús.

TAULA 9.1 FÀRMACS ASSOCIATS AMB LA INDUCCIÓ DE BRONCOSPASME

- Àcid acetilsalicílic
- Betablocadors
- AINE
- Cocaïna
- Contrastos radiològics
- Dipiridamol
- Heroïna
- Hidrocortisona
- IL-2
- Fàrmacs nebulitzats
  - Beclometasona
  - Pentamidina
  - Propel·lents
- Nitrofurantoïna
- Propafenona
- Protamina
- Vimblastina

9.3.2 Betablocadors. Administrats per via oral o tòpica (conjuntival), poden provocar broncospasme o augmentar-lo en pacients que pateixen d'asma. S'han d'evitar i, si s'utilitzen, cal realitzar una supervisió adequada del pacient. El betaxolol sembla ser el més segur, però també s'ha d'usar amb precaució.

9.3.3 Altres fàrmacs. Hi ha altres fàrmacs que també s'han relacionat amb la inducció de crisis d'asma. Es mostren a la taula 9.1

10. ALTRES TRACTAMENTS

10.1 VACUNA ANTIGRIPAL I ANTIPNEUMOCÒCCICA

10.1.1 Vacuna antigripal. Habitualment, es recomana la seva administració en pacients amb asma persistent moderada o greu. Tanmateix, una revisió Cochrane de 2003 afirma que no es disposa de prou evidència per avaluar els seus beneficis i riscos en la població asmàtica[172].

10.1.2 Vacuna antipneumocòccica. No hi ha evidència suficient per recomanar la seva utilització en asmàtics menors de 65 anys.

10.2 HOMEOPATIA I MEDICINA ALTERNATIVA

Cada cop hi ha més pacients amb asma que recorren a tractaments de medicina alternativa per provar de millorar la seva malaltia. Per això, seria important conèixer quin és el grau d'evidència que recolza l'ús d'aquests tractaments, fins ara pràcticament inexistent.

10.2.1 Homeopatia. Ha estat objecte d'una revisió Cochrane (any 2003) que inclou 3 assaigs doble cec comparats amb placebo, amb un total de 154 pacients, i es conclou que no existeix prou evidència per aconsellar el seu ús en el tractament de l'asma[204].

10.2.2 Acupuntura. La valoració d'aquesta tècnica en assaigs clínics és complexa per la dificultat de realitzar una comparació cega. Una revisió Cochrane no ha trobat evidències suficients per fer recomanacions pel que fa al valor de l'acupuntura en el tractament de l'asma[205]. Un estudi publicat recentment no va trobar efectes de l'acupuntura en comparació amb l'absència d'acupuntura o acupuntura placebo (realitzada en punts no terapèutics), en les variables clíniques o funcionals[206].

10.2.3 Altres. Les tècniques de la medicina alternativa amb herbes[207], dieta rica en vitamina C i àcids grassos marins no han demostrat ser eficaces[208].

11. EDUCACIÓ DEL PACIENT AMB ASMA

11.1 OBJECTIUS I REQUISITS MÍNIMS

L'educació consisteix en l'ensenyament del conceptes i les habilitats necessaris perquè els pacients puguin cooperar en el tractament i controlar la seva malaltia. Té com a *objectius*: l'adquisició d'informació i d'habilitats d'autocura per part del pacient, millorar el compliment terapèutic, obtenir un bon control de l'asma (disminuir la morbimortalitat i millorar la qualitat de vida) i reduir els costos sanitaris[209]. Per assolir aquests objectius, l'esquema bàsic teòric d'un programa d'educació ha de tenir dues parts:

– Transmissió d'informació i adquisició d'habilitats per part del pacient.

– Modificació del seu comportament. El pacient no sols ha de saber què fer i com, quan i on fer-ho, sinó que també ha de posar-ho en pràctica, i per això ha de modificar la seva conducta[210].

Perquè el pacient segueixi el pla de tractament prescrit i s'adhereixi a les habilitats, cal que es creï una relació de confiança entre el personal sanitari i el pacient. El pacient haurà d'exposar les seves pors, preocupacions i dubtes, i els professionals sanitaris hauran d'explorar les idees que el malalt té sobre la malaltia i el tractament, buscar quins són els objectius que l'han portat a demanar ajuda mèdica i establir un diàleg amb ell sobre les dificultats que trobarà a l'hora de seguir el tractament. L'educador tindrà en compte els objectius de cada pacient per decidir quina informació i ensenyança ha de rebre, mirant de fer coincidir el que busca amb el que realment necessita conèixer per participar en el seu tractament[210-213].

És essencial que l'educació sigui un procés continu, que es dugui a terme en totes les visites de seguiment clínic i que hi participin tots els membres de l'equip sanitari implicats en l'atenció dels pacients, de manera que transmetin i reforcin els mateixos missatges[211]. Els programes educatius que inclouen un pla d'acció per escrit, automonitoratge i revisions mèdiques regulars milloren la morbiditat dels pacients amb asma[214] (evidència A); per tant, cal oferir aquests programes als asmàtics. La reducció de la intensitat de l'educació (plans d'acció amb instruccions només verbals, menor contingut educatiu o absència de revisions regulars) disminueix la seva efectivitat[215] (evidència A). Les intervencions que es limiten a donar informació no són eficaces[216] (evidència A).

11.2 PROGRAMA/CONTINGUT

La taula 11.1 mostra la informació i les habilitats bàsiques que ha de conèixer un pacient amb asma[211]. Per desenvolupar l'educació, els professionals sanitaris han d'utilitzar dos tipus d'habilitats: unes, per millorar la comunicació amb els pacients, i les altres, per saber ensenyar els coneixements.

TAULA 11.1 INFORMACIÓ I HABILITATS BÀSIQUES QUE HA DE CONÈIXER UN PACIENT AMB ASMA

- Saber que és una malaltia crònica que necessita tractament a llarg termini, encara que no tingui molèsties
- Conèixer la diferència entre inflamació i broncoconstricció, i entre fàrmacs controladors i alleujadors
- Reconèixer els símptomes de la malaltia
- Utilitzar correctament els inhaladors
- Identificar els desencadenants i saber evitar-los
- Monitorar els símptomes i el flux expiratori màxim (PEF)
- Reconèixer els signes i els símptomes d'empitjorament
- Actuar en cas de deteriorament per prevenir una crisi

11.2.1 Requisits per millorar la comunicació amb els pacients. Calen dues mesures prèvies: *adquirir habilitats de comunicació*, ja que aquestes no són innates i no milloren amb l'experiència, si no hi ha hagut un aprenentatge previ[217], i utilitzar el *model de relació metge-pacient de cooperació mútua*, atès que el model de metge paternalista no ofereix una bona comunicació, sinó que representa una barrera[218]. A més, la comunicació millorarà: a) si manifestem atenció no verbal (per mitjà del contacte visual, romanent asseguts i utilitzant gestos i postures que denotin atenció i que s'està entenent el que ens diu el pacient); b) si es manté una conversa interactiva, esbrinant quines són les seves preocupacions, creences i expectatives, les limitacions que li produeix la malaltia en la vida diària i les preocupacions que li causa (amb preguntes senzilles, referides a la seva pròpia experiència, introduint alguna pregunta sobre aspectes positius que coneguem del pacient per reforçar-los, sense incidir en aspectes negatius i sense censurar-lo mai); c) si s'esbrina quins són els objectius del pacient a l'hora de demanar ajuda mèdica (normalment, estaran relacionats amb les limitacions que li produeix l'asma en la seva vida diària) per tal d'assolir els objectius clínics a través dels seus propis objectius; d) si es revisa el pla terapèutic, es comprova que l'entén i es procura adaptar-lo a la seva vida; e) si s'estableix un diàleg sobre el compliment del tractament, sobre el que en pensa i les dificultats que troba a l'hora de seguir-lo, i f) si se li mostra la seva capacitat per seguir el tractament i es reforça la seva confiança.

11.2.2 Requisits bàsics per informar sobre l'asma i instruir sobre les habilitats necessàries per seguir el tractament. La informació s'ha de donar sempre de manera individualitzada i ha de basar-se en les expectatives i els objectius del pacient, és a dir, en el que vol el malalt.

– Informar i instruir només sobre el que sigui necessari per a aquest pacient.

– La informació bàsica se centrarà a ensenyar al pacient que l'asma és una malaltia crònica que necessita tractament a llarg termini, encara que no tingui molèsties; que el pacient conegui la diferència entre inflamació i broncoconstricció i entre fàrmacs antiinflamatoris i alleujadors; i que reconegui els símptomes de la malaltia i els efectes indesitjables dels fàrmacs.

– La informació s'iniciarà amb un guió en què el més important es dirà al principi i al final (per tal com són les parts que es recorden millor); ha de ser breu, senzilla i interactiva, i cal cerciorar-se que el pacient l'entén. Utilitzarà analogies i exemples, i es recolzarà en material escrit. La informació es repetirà i es reforçarà en les diferents visites.

– Per a l'ensenyament d'habilitats (ús correcte d'inhaladors, identificació i evitació de desencadenants, monitoratge de símptomes i flux expiratori màxim i plans d'autotractament), cal utilitzar un mètode d'ensenyança que tingui en compte les peculiaritats de cada habilitat i de cada pacient i que segueixi aquests consells: a) no menysprear o censurar el pacient, si l'aprenentatge és lent (se li torna a ensenyar i se l'estimula); b) mostrar la utilitat que té l'habilitat per al pacient i evitar que la consideri una tasca, i c) en totes les visites de seguiment, comprovar i reforçar totes les habilitats.

L'educació s'ha d'iniciar en el moment del diagnòstic i s'ha d'incloure en l'atenció regular del pacient amb asma. No acaba després de la primera visita, sinó que és un procés continu. Durant el seguiment, s'ha de mantenir la relació de confiança entre el metge i el pacient: cal preguntar per les expectatives i les preocupacions esmentades en la primera visita i pels èxits assolits, revisar els objectius pactats i dialogar sobre el compliment, a més de revisar i reforçar totes les habilitats[211,219-223]. A la taula 11.2 es descriuen les tasques educatives per visites.

11.3 PLANS D'AUTOCONTROL

Una de les habilitats bàsiques que ha d'aprendre un pacient amb asma consisteix a saber introduir canvis en el seu tractament com a resposta a qualsevol deteriorament de la malaltia per tal d'evitar les crisis (vegeu la taula 11.1). Per al seu desenvolupament en la pràctica clínica cal utilitzar plans d'autocontrol. L'ús d'aquests plans constitueix una de les intervencions més eficaces en el maneig habitual de l'asma, perquè millora la morbiditat[214,224-226] i la mortalitat de la malaltia[227]. S'ha demostrat que és especialment beneficiós en els pacients que pateixen formes moderades i greus de la malaltia i en els que han patit una exacerbació recentment. Aquests plans poden basar-se en símptomes i mesures del flux expiratori màxim (PEF) o només en símptomes, però sempre s'han d'elaborar en funció de les necessitats individuals de cada pacient, s'han de posar per escrit i s'ha d'acompanyar amb un tractament òptim i revisions regulars (evidència A)[214]. Una revisió sistemàtica Cochrane[215] va analitzar recentment (2003) 6 estudis que comparaven plans d'autocontrol basats en la mesura del PEF i plans basats en símptomes. Concloïa que la seva eficàcia era similar (evidència B), tot i que en un dels

TAULA 11.2 TASQUES EDUCATIVES PER VISITES

	Comunicació	Informació	Instrucció
Visita inicial	Esbrinar expectatives Pactar objectius Dialogar sobre el compliment	Conceptes bàsics sobre l'asma i el tractament	Tècnica d'inhalació Automonitoratge
Segona visita	Valorar els èxits respecte a les expectatives i els objectius Dialogar sobre el compliment	Reforçar la informació de la visita inicial Informar sobre les mesures d'evitació ambiental	Reforçar la tècnica d'inhalació Com evitar desencadenants Interpretació de registres Pla d'autotractament
Revisions	Valorar els èxits respecte a les expectatives i els objectius Dialogar sobre el compliment terapèutic i sobre les mesures d'evitació ambiental	Reforçar tota la informació	Revisar i reforçar la tècnica d'inhalació Revisar i reforçar l'automonitoratge i el pla d'autotractament

treballs[228] es va constatar una disminució significativa de les visites a urgències en el grup que va monitorar el PEF. És molt possible que els pacients amb asma més làbil i els que perceben malament l'obstrucció siguin els que es beneficien més dels plans basats en la mesura del PEF[229-231]. El monitoratge pot formar part d'una estratègia conductual (reforç positiu) per millorar l'adhesió terapèutica i, per tant, produir un impacte a llarg termini[232].

El metge ha d'elaborar el pla d'autocontrol conjuntament amb el pacient. Ha de fer servir ordres senzilles i senyals clares i ha d'evitar que el pacient hagi de memoritzar la informació. En cada revisió s'ha de comprovar si el pacient actuaria correctament en cas de deteriorament i, a més, s'ha de reforçar l'ensenyança. Ha d'incloure: el tractament de manteniment, quan cal utilitzar la medicació de rescat, quan cal augmentar la dosi de glucocorticoides inhalats, quan cal iniciar una pauta de glucocorticoides orals, i quan i com sol·licitar ajut mèdic.

El mètode més emprat és el de la targeta amb diferents zones de colors (normalment els dels semàfors). Quan s'utilitzen xifres de PEF, els percentatges s'han d'individualitzar i la targeta s'ha d'elaborar després d'un període d'asma ben controlada. Els límits més usats són el 80, 60 i 40%, però poden no ser adequats per a determinats pacients.

12. CONSIDERACIONS ESPECIALS

12.1 RINITIS I POLIPOSIS ASSOCIADES A L'ASMA

L'associació entre inflamació nasal (rinitis) i inflamació bronquial (asma) no és casual[233]; s'estima que un 20-40% dels pacients amb rinitis patiran asma. Els estudis que han avaluat la relació temporal entre el començament de l'asma i el de la rinitis han mostrat que la rinitis precedeix habitualment a l'asma. D'altra banda, la majoria dels pacients amb asma (el 75% amb asma al·lèrgica i quasi el 80% amb asma no al·lèrgica) presenta símptomes de rinitis estacional o perenne[234,235].

TAULA 12.1 CLASSIFICACIÓ CLÍNICA DE LA RINITIS AL·LÈRGICA

Intermitent
Símptomes: <4 dies a la setmana o <4 setmanes seguides

Persistent
Símptomes: >4 dies a la setmana o >4 setmanes seguides

Lleugera
- Son normal
- No interfereix en l'activitat física diària
- No interfereix en l'activitat laboral diària
- Símptomes no greus

Moderada-greu
- Son alterat
- Interfereix en l'activitat física diària
- Interfereix en l'activitat laboral diària
- Símptomes greus

Basada parcialment en el consens ARIA 2001[236].

Recentment, un grup internacional d'experts va classificar la gravetat de la rinitis al·lèrgica (Consens ARIA)[236] en funció de criteris clínics (vegeu la taula 12.1). Diversos estudis han mostrat que el tractament de la rinitis millora els símptomes de l'asma (evidència B). Atès que totes dues malaties, l'asma i la rinitis, es consideren malalties inflamatòries, els fàrmacs antiinflamatoris, incloent-hi glucocorticoides, cromones i antagonistes dels receptors de leucotriens, són efectius. En canvi, els antihistamínics només són efectius en el tractament de la rinitis (evidència A). La taula 12.2 presenta el tractament recomanat per a la rinitis, segons el seu nivell de gravetat clínica.

La *poliposi nasal* pot presentar-se associada amb l'asma i la rinitis, sobretot en pacients de més de 40 anys, amb hipersensibilitat a l'àcid acetilsalicílic i proves cutànies d'al·lèrgia negatives. Alguns estudis han fixat la seva incidència entre els pacients amb asma en un 7-15% i, en un 36-96%, entre els que presenten intolerància a l'AAS i derivats[237,238]. Com en el cas de la rinitis, els esteroides tòpics són importants en el tractament de la poliposi[239], si bé la seva eficàcia és inferior. En alguns casos seleccionats, es pot plantejar la possibilitat de tractament quirúrgic.

TAULA 12.2 TRACTAMENT RECOMANAT DE LA RINITIS AL·LÈRGICA SEGONS EL SEU NIVELL DE GRAVETAT, EN ADOLESCENTS I ADULTS

Rinitis lleu i/o intermitent
- Evitació d'al·lergògens
- Antihistamínic oral (loratadina, cetirizina, ebastina) o tòpic (azelastina, levocabastina)
- I/o medicaments descongestius

Rinitis moderada i/o persistent
- Evitació d'al·lergògens
- Antihistamínic oral (loratadina, cetirizina, ebastina) o tòpic (azelastina, levocabastina)
- I/o medicaments descongestius
- Glucocorticoides tòpics (budesonida, fluticasona, mometasona)
- Si hi ha mal control, passar al nivell de tractament següent

Rinitis greu
- Evitació d'al·lergògens
- Glucocorticoides tòpics (budesonida, fluticasona, mometasona). Dosis elevades
- Antihistamínic oral (loratadina, cetirizina, ebastina) i medicaments descongestius
- Si hi ha mal control: revisar diagnòstic, compliment terapèutic, infecció concomitant
  Afegir:
  – Si rinorrea: bromur d'ipratropi tòpic
  – Glucocorticoides orals en pauta curta
- Si fracàs del tractament, valorar:
  – Immunoteràpia específica (en joves monosensibilitzats)
  – Tractament quirúrgic

Basada parcialment en el Consens ARIA 2001[236].

12.2 RESPOSTA ASMÀTICA A L'EXERCICI

La resposta asmàtica a l'exercici (RAE) es defineix com un augment transitori de la resistència al pas de l'aire a les vies aèries després de la realització d'un exercici vigorós; es produeix en la majoria dels pacients amb asma[240] (evidència C), tot i que també pot observar-se en algunes persones amb un augment de la reactivitat bronquial no diagnosticades d'asma (per exemple, esportistes, rinítics, etc.)[241] (evidència C). Les crisis de RAE es caracteritzen per (evidència C)[242]: presentar un màxim entre 5 i 15 min després de l'exercici realitzat; tenir un període refractari, en què aquests pacients no tornen a patir crisis o aquestes són de menor intensitat; resoldre's espontàniament a partir dels 20 min.

12.2.1 Diagnòstic. La presència de tos, dispnea o opressió toràcica després de l'exercici en pacients amb història clínica d'asma, atòpia o rinitis, o amb hiperresposta bronquial coneguda indicarà la possible existència d'una RAE. La prova funcional diagnòstica és la de broncoprovocació per esforç. Tanmateix, la seva sensibilitat no és gaire alta i la seva reproductibilitat és només del 10-20%[242]. El *diagnòstic diferencial* tindrà en compte les malalties que produeixen dispnea, d'origen cardíac o metabòlic, les hematològiques i les otorinolaringològiques.

Les característiques ideals de la prova de broncoprovocació per l'esforç són (evidència D)[243]: *intensitat de l'esforç* superior al 75% del màxim predit per a la seva edat o de la seva condició física, si el pacient és físicament actiu; i *duració de la prova* d'entre 7 i 10 min, que consistirà en carrera lliure o sobre cinta contínua o, si això no fos possible, s'usarà el cicloergòmetre, encara que és menys estimulant que la broncoconstricció per exercici[244] (evidència C). Per demostrar l'obstrucció de les vies aèries, s'ha d'efectuar una espirometria abans de l'exercici i després de 5, 10, 15 i 20 minuts d'haverlo realitzat. Si es produeix una broncoconstricció, s'administrarà un agonista beta-adrenèrgic d'acció curta (AA-β_2-AC) i s'esperarà que el pacient assoleixi, com a mínim, el valor de referència. Es considera diagnòstic: un descens[245] (evidència C)[241] del FEV_1 >15% del valor de referència; un descens del MEF_{25-75} >20% del valor de referència; o, encara que el descens no sigui superior a l'indicat, si el valor del FEV_1 després de la inhalació d'un AA-β_2-AC (per exemple, salbutamol, terbutalina) és >12% o >200 mL. Quan no es pugui mesurar el FEV_1, es podrà fer servir la mesura del PEF, tot i que no té la mateixa sensibilitat.

12.2.2 Prevenció i tractament. En la majoria dels asmàtics la RAE es pot prevenir amb un AA-β_2-AC, nedocromil o cromoglicat[242] (evidència C). En els casos més difícils, l'administració conjunta de tots dos fàrmacs uns minuts abans de l'exercici evita la crisi en més

d'un 90% de les ocasions. També s'hi podria afegir bromur d'ipratropi, en aquells casos que no responguin al tractament inicial[246] (evidència C). Les crisis de RAE es poden evitar amb un bon escalfament, fent exercici a intervals i evitant el fred, l'aire sec i l'exercici durant les aguditzacions[240] (evidència C). Els fàrmacs antiinflamatoris (glucocorticoides, antagonistes dels receptors de leucotriens) poden prevenir la RAE, en disminuir la inflamació bronquial i elevar el llindar d'aparició de la crisi d'esforç (evidències B)[247,248]. Els esportistes amb asma necessiten un certificat per poder utilitzar la medicació inhalada sense risc de ser sancionats per dopatge; hi haurà de constar la seva condició de malalt asmàtic, juntament amb els resultats de les proves de broncoprovocació i el tractament actual[249].

12.3 ASMA DE CONTROL DIFÍCIL

L'asma de control difícil (ACD) és aquella que no respon adequadament al tractament habitual, per això també se la coneix com «asma refractària». Se'n desconeixen les causes.

12.3.1 Anatomia patològica. En biòpsies bronquials, es poden observar diferents lesions: extensió de la inflamació asmàtica T_H2 típica, inflamació neutrofílica, canvis estructurals obstructius irreversibles i inflamació distal bronquiolar i alveolar[250,251] (evidència C). Si bé és poc freqüent –la pateix menys del 10% de la població asmàtica–, representa aproximadament el 50% del cost econòmic total de l'asma[31] (evidència C).

12.3.2 Tipus. Existeixen dos tipus d'ACD: la *veritable* i la *falsa*. En la falsa, hi ha causes alienes a la malaltia, com una adhesió al tractament insuficient o nul·la, una tècnica d'inhalació deficient, una conducta d'evitació d'al·lergògens inadequada i un diagnòstic d'asma erroni («pseudoasmes») que provoquen una evolució desfavorable. Per tant, l'ACD veritable és la causada per una asma intrínsecament greu i refractària al tractament habitual.

TAULA 12.3 CRITERIS DIAGNÒSTICS DE L'ASMA DE CONTROL DIFÍCIL (EVIDÈNCIA D)

Criteris majors
- Utilització de glucocorticoides orals contínua o durant més de 6 mesos en el darrer any
- Utilització de glucocorticoides inhalats en dosis elevades:
  - Budesonida >1.200 µg/dia
  - Fluticasona >880 µg/dia

Criteris menors
- Necessitat d'afegir un altre fàrmac antiasmàtic
- Necessitat d'un AA-β_2 d'acció curta diari
- FEV_1 <80% del teòric o variabilitat del PEF >20%
- Una o més visites a urgències en l'any anterior
- Tres o més bols de glucocorticoides orals en l'any anterior
- Episodi previ d'asma de risc vital
- Deteriorament ràpid de la funció pulmonar

Es diagnostica a partir de la presència dels dos criteris majors o d'un major i dos menors[252].

12.3.3 Diagnòstic. L'ACD *veritable* es diagnostica, un cop descartada una ACD *falsa*, quan es donen els dos criteris majors, o un dels majors i dos menors, tal com mostra la taula 12.3[252] (evidència D). Alguns subtipus d'asma i altres malalties relacionades, si s'associen a l'asma poden afavorir l'aparició d'una ACD. Entre elles trobem: l'asma induïda per intolerància als AINE, la de risc vital, la de la gent gran, la corticoresistent, l'aspergil·losi broncopulmonar al·lèrgica, la síndrome de Churg-Strauss, l'hipertiroïdisme i el reflux gastroesofàgic[253-255] (evidències B i C). L'abordatge del diagnòstic de l'ACD de manera protocol·litzada pot ajudar a determinar aquests subtipus[256,257]. La figura 12.1 mostra l'aproximació diagnòstica recomanada en tres nivells d'actuació seqüencial, en funció de la complexitat i l'agressivitat de les exploracions complementàries a realitzar (evidències C). L'aproximació diagnòstica proposada per al nivell I s'hauria de dur a terme en el nivell bàsic de l'atenció sanitària, i la dels nivells II i III, en l'atenció especialitzada a l'hospital.

12.3.4 Tractament. L'educació té un paper molt important. Els continguts són els mateixos que en l'ensenyança recomanada habitualment per a la resta de la població asmàtica, tot i que, en aquests casos, potser s'haurà de dur a terme de manera més rigorosa, individualitzada i perseverant. No existeix un tractament farmacològic específic, així doncs, el tractament bàsic consistirà en corticosteroides inhalats. La figura 12.2 mostra el tractament recomanat en tres nivells (evidència D), que corresponen als tres nivells d'aproximació diagnòstica recomanats a la figura 12.1. De la mateixa manera que en el tractament general de l'asma, es pot pujar o baixar un nivell en funció de la resposta al tractament. El tractament suggerit per al nivell I correspon al de l'asma persistent greu. En cas de sospita de rinitis obstructiva crònica, s'empraran esteroides tòpics nasals. En els pacients que reben tractament continu amb esteroides orals, es prendran mesures per evitar l'osteoporosi. Es desaconsella l'ús d'immunomoduladors, atès que el benefici terapèutic que poden proporcionar actualment és escàs i sovint comporta greus efectes secundaris[252,258].

12.4 ASMA I INTOLERÀNCIA A ANTIINFLAMATORIS NO ESTEROIDES

S'estima que prop del 10% de la població asmàtica presenta intolerància a l'àcid acetilsalicílic i als seus derivats, els antiinflamatoris no esteroides (AINE). Es caracteritza per la presència d'*asma*, *rinosinusitis hiperplàsica amb o sense poliposi nasosinusal* i *broncospasme* (*tríada de*

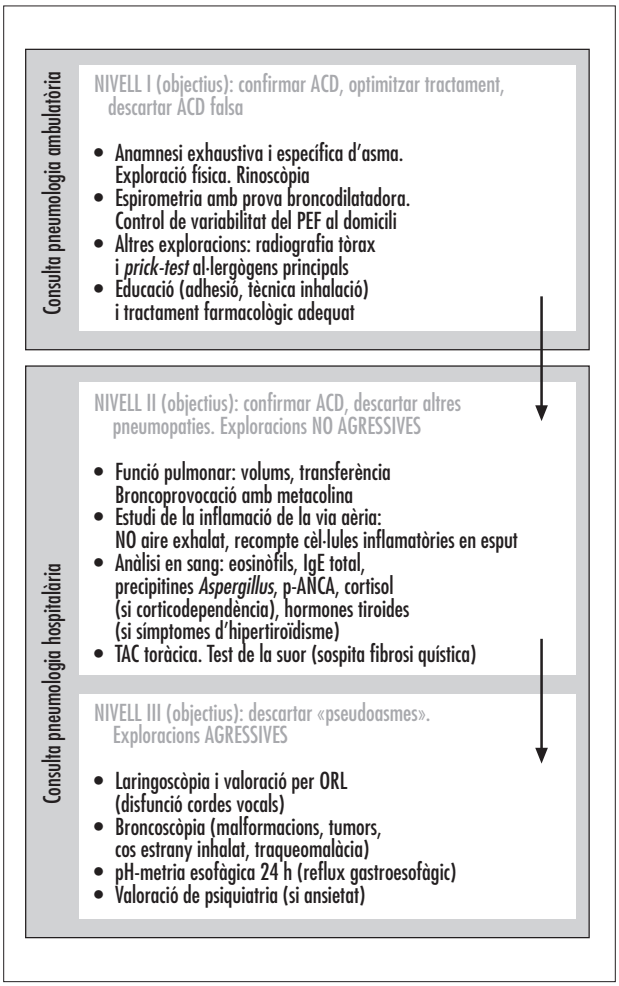


Figura 12.1 Aproximació diagnòstica recomanada per als pacients amb asma de control difícil (ACD) en tres nivells d'actuació, en funció de la complexitat i l'agressivitat de les exploracions complementàries a realitzar (evidències C)

Samter i Beers o ASA-tríada). Si bé no es coneix a fons el mecanisme íntim que desencadena el fenomen, es creu que està relacionat amb la inhibició selectiva per part d'aquests fàrmacs de l'enzim COX-1 que metabolitza l'àcid araquidònic[75,259].

12.4.1 Clínica. Comença en la tercera o quarta dècada amb una *rinitis vasomotora progressiva*, *hipoòsmia* i *degeneració polipoide* en ambdues fosses nasals. Més tard, apareix l'*asma*, sense causa aparent i, habitualment, amb proves d'al·lèrgia cutània negatives. El primer episodi sol produir-se de manera imprevista o triga unes hores a iniciar-se, després de l'administració de l'AINE. També pot començar de manera menys brusca, produint només un deteriorament de la funció pulmonar després de l'administració d'AINE en pacients amb urticària crònica amb o sense asma prèvia.

12.4.2 Diagnòstic. L'*anamnesi* té una sensibilitat excel·lent (97%) i una especificitat acceptable (71%). La

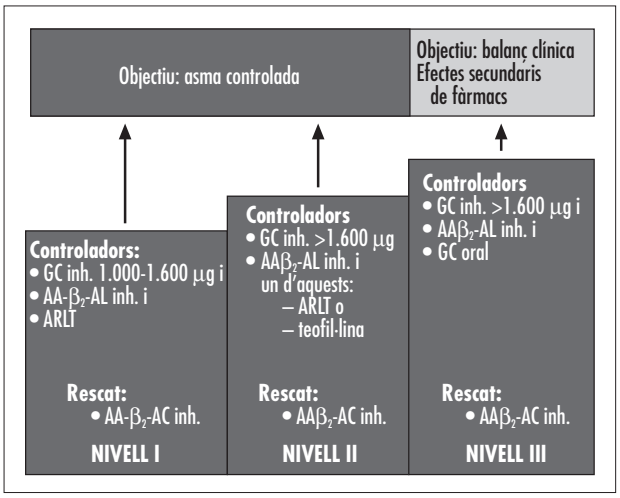


Figura 12.2 Tractament farmacològic de l'asma de control difícil en tres nivells, que corresponen a cadascun dels tres nivells d'aproximació diagnòstica recomanats a la figura 12.1 (evidència D). De la mateixa manera que en el tractament general de l'asma, es pot pujar i/o baixar un nivell en funció de la resposta al tractament. AAβ_2-AC: agonista beta-adrenèrgic d'acció curta; AAβ_2-AL: agonista beta-adrenèrgic d'acció llarga; GC: glucocorticoide; ARLT: antagonista dels receptors de leucotriens

prova de provocació oral amb AINE és el mètode de referència, tot i que la *prova d'inhalació bronquial i de provocació nasal amb ASA-lisina* també és útil per al diagnòstic i comporta menys riscos.

12.4.3 Tractament. La millor teràpia és la *prevenció*, evitant la utilització de tractaments farmacològics no justificats. Vegeu al capítol 9.3.1 els tractaments analgèsics i antiinflamatoris alternatius recomanats en aquests malalts.

12.5 ASMA OCUPACIONAL

L'asma ocupacional (AO) es caracteritza per l'existència d'una limitació variable al flux aeri o una hiperreactivitat bronquial, per causes i condicions atribuïbles a un determinat medi laboral i no a estímuls de fora de la feina[260]. És la malaltia respiratòria més freqüent entre les produïdes per la relació amb el treball. Oscil·la entre el 2 i el 33% i la seva incidència se situa al voltant de 17,4 casos per cada 100.000 treballadors. La taula 12.4 mostra les substàncies i les professions amb més risc de desenvolupar una AO. S'ha de distingir de l'asma preexistent que s'agreuja a la feina[261]. En funció de l'existència o l'absència de període de latència, l'AO es divideix en dos grups:

12.5.1 Asma ocupacional sense període de latència o síndrome de disfunció reactiva de les vies aèries (RADS). La inhalació massiva de substàncies irritants en concentracions altes, generalment de manera accidental, pot originar un quadre d'AO sense període de latència o RADS. La seva prevalença és molt escassa. Al nostre medi, els agents irritants invo-

TAULA 12.4 PRINCIPALS AGENTS OCUPACIONALS I PROFESSIONS I OCUPACIONS RELACIONADES AMB AQUESTS AGENTS	
Agents	**Ocupació**
• Epiteli i orina de petits mamífers	• Veterinaris, animalaris
• Fruites, hortalisses, marisc i peix	• Manipuladors d'aliments
• Enzims, espècies	• Indústria dels aliments i farmacèutica
• Àcars d'emmagatzematge, fongs, farines de cereals, farina de soja, grans de cereals i lleguminoses	• Grangers, forners, fàbrica de pinsos
• Flors ornamentals	• Floristeries
• Aranya vermella	• Treballadors d'hivernacles i fruiters
• Serradures de fusta (Samba, cedre vermell,...)	• Fusters
• Làtex	• Personal sanitari
• Fàrmacs (espiramicina, β-lactàmics)	• Indústria farmacèutica
• Isocianats	• Escuma de poliuretans, pintures
• Sals de persulfat	• Perruquers
• Anhídrids àcids	• Indústria del plàstic, resines epoxi

lucrats amb més freqüència en el RADS són el clor i l'amoníac.

12.5.2 Asma ocupacional amb període de latència. Engloba tots els casos en què no existeix un mecanisme immunològic, demostrat o no. S'han descrit més de 220 agents ocupacionals causants d'AO. Per a una millor comprensió, s'han dividit en:

– *Agents ocupacionals d'alt pes molecular*. Es tracta de proteïnes o glucoproteïnes que es comporten com aeroal·lergògens convencionals amb capacitat per induir una resposta immunològica mediada per la IgE. La sensibilització a aquests agents es pot demostrar per mitjà de les proves cutànies i de proves *in vitro*, encara que la majoria d'aquests agents no ha estat caracteritzada ni estandarditzada o no està disponible comercialment.

– *Agents ocupacionals de baix pes molecular o haptens*. Els mecanismes responsables de l'AO causada per agents de baix pes molecular són poc coneguts i, en general, no són mediats per la IgE, excepte en el cas dels anhídrids àcids i les sals de platí i de persulfat. La sensibilització a aquests agents és difícil de demostrar, perquè les proves cutànies d'hipersensibilitat immediata no tenen valor, tret del cas dels esmentats anhídrids àcids i les sals de persulfat i de platí[260]. Probablement, la immunitat cel·lular mediada per limfòcits T citotòxics $CD8^+$ pot tenir un paper important en la resposta immunològica a aquests agents.

El *diagnòstic* d'AO (vegeu l'algoritme a la figura 12.3) es realitzarà, segons les recomanacions del subcomitè d'al·lèrgia ocupacional de l'Acadèmia Europea d'Al·lèrgia i Immunologia Clínica (EAACI), mitjançant: història clínica suggeridora d'AO; demostració de l'existència d'asma i confirmació de la relació de causalitat entre els símptomes del pacient i l'ambient laboral; al·lergògens presents al medi laboral i confirmació de l'agent etiològic per mitjà de la prova de provocació específica[262,263]. La *mesura terapèutica* més important és la interrupció total de l'exposició a l'agent que la causa, la qual cosa implica el canvi de lloc de treball o la incapacitat laboral per a les feines relacionades amb l'agent ocupacional causal.

12.6 ASMA DE RISC VITAL

L'asma de risc vital (ARV) és la crisi d'asma aguda i molt greu que causa la mort del pacient o evoluciona amb

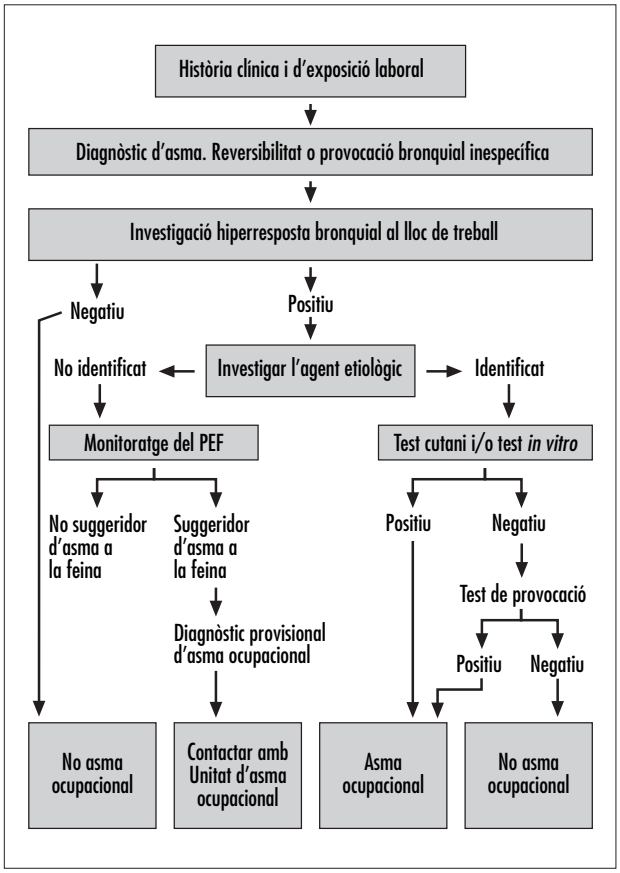


Figura 12.3 Algoritme diagnòstic de l'asma ocupacional

una hipercàpnia superior a 50 mmHg i/o una acidosi inferior a pH 7,30. També es coneix com a asma potencialment letal i engloba el que la bibliografia anglosaxona anomena *fatal asthma* i *near-fatal asthma*[264]. Vegeu les dades epidemiològiques al capítol 2.2. Nombrosos estudis han mostrat una major mortalitat entre els homes, de raça negra i amb pocs recursos econòmics[265], i una major freqüència a les àrees urbanes que a les rurals, especialment als suburbis marginals de les grans ciutats[266] (evidència B).

12.6.1 Causes. Es poden distribuir en els tres grups que es mostren a la taula 12.5 (evidència B)[267-273]. S'han identificat alguns *subtipus d'ARV* que tenen un comportament clínic diferencial, entre els quals es troben: la d'instauració súbita[274,275], l'associada a hipersensibilitat a *Alternaria alternata*[27,276], la relacionada amb suposats trastorns del control de la ventilació[277], l'associada a la menstruació i l'associada a trastorns psicopatològics[271]. Les crisis d'ARV es poden classificar en: *aguda*, d'instauració ràpida, com ara les desencadenades per al·lergògens (soja) o per la ingestió d'un AINE o de sulfits; i *subaguda*, d'instauració més lenta, provocada per la mateixa gravetat de l'asma d'alguns malalts[278].

12.6.2 Pronòstic. A curt termini, depèn de la intensitat i la rapidesa de la crisi. Els nivells de mortalitat en estudis realitzats a la UCI oscil·len entre el 0 i el 40%[279]. A mig termini, és favorable[280] (evidència C), si s'instaura un tractament preventiu (corticosteroides inhalats)[281] i una educació adequats[227]; si no, la mortalitat posterior és del 22% i en el 66% dels casos es produeix un nou episodi d'ARV[282] (evidència C). La millor manera de prevenir una crisi d'ARV és identificar i tractar convenientment els asmàtics amb risc potencial de patir-la, com mostra la taula 12.6[272,283] (evidència C).

TAULA 12.5 CAUSES AFAVORIDORES D'EPISODIS D'ASMA DE RISC VITAL (EVIDÈNCIES B)

Deficiències en l'actuació del personal o de l'equip sanitari[267-269,272]
- Tardança per part del metge a diagnosticar la crisi d'asma
- Manca de reconeixement de la gravetat de l'exacerbació
- Deficiències en el maneig terapèutic de la crisi
- Retard en l'arribada del pacient a l'hospital per tardança de l'ambulància
- Retirada precoç dels esteroides orals després de l'agudització
- Tractament antiinflamatori insuficient entre les exacerbacions
- Administració d'un AINE
- Abús de fenoterol inhalat o nebulitzat en dosis altes
- Manca de control mèdic periòdic o canvis freqüents en aquest
- Absència de control periòdic de la funció pulmonar
- Absència d'instauració de plans de control

Deficiències o particularitats del pacient[270,271]
- Alteracions psicològiques o psiquiàtriques, com ara actituds de negació de la malaltia, depressió-ansietat, alexitímia
- Incompliment o abandó de la teràpia prescrita
- Incompliment del pla d'autocontrol instaurat
- Manca de reconeixement de la gravetat de la crisi
- Problemes psicosocials, com alcoholisme i atur
- Tardança a l'hora de sol·licitar ajut o d'acudir a l'hospital

Malaltia asmàtica especialment greu[272,273]
Pacients que presenten:
- Gran variabilitat de la funció pulmonar
- Necessitat de múltiples medicaments per controlar l'asma
- Absentisme laboral i escolar freqüent
- Nombrosos antecedents d'ingressos hospitalaris freqüents
- Increment del nombre de visites al metge en els darrers 12 mesos
- Episodis de crisi d'asma quasi mortal amb necessitat de ventilació mecànica

12.7 ASMA I EMBARÀS

L'asma és present en el 4-7% de les embarassades i és el trastorn respiratori més freqüent durant la gestació. Causa complicacions en un terç de les gestants, un altre terç millora i el terç restant roman estable[284] (evidència B).

12.7.1 Efectes de l'embaràs sobre l'asma. Al llarg de l'embaràs, es produeixen canvis en la funció pulmonar per un doble efecte mecànic i hormonal.

12.7.2 Efectes de l'asma sobre l'embaràs. El mal control de l'asma durant l'embaràs s'associa a un augment de la *morbiditat materna* (hiperèmesi, HTA, preeclàmpsia, placenta prèvia i major nombre de cesàries)[285] (evidència B) i es relaciona amb un increment de la *morbiditat fetal* per hipoxèmia (part prematur, retard del creixement intrauterí, baix pes en néixer, hipòxia neonatal i problemes perinatals)[286] (evidència B) i per efectes derivats del tractament: malformacions congènites (paladar fes) i de fetus de talla inferior per l'ús d'esteroides per via oral. Per contra, si el control de l'asma en l'embaràs és correcte, no suposa cap risc per a la mare ni per al fetus[287] (evidència B).

12.7.3 Tractament de l'asma durant l'embaràs. En l'asma de la gestant, cal utilitzar els mateixos fàrmacs que s'empren de manera habitual en el tractament de l'asma de qualsevol altra dona en el mateix estadi de gravetat, incloses les aguditzacions. Un estudi realitzat en 2.014 nadons, fills de dones tractades amb budesonida durant el període de gestació, no va constatar una major incidència de malformacions (3,8%) en comparació amb la població general (3,5%)[288] (evidència B). No disposem de prou experiència per determinar la seguretat dels antagonistes dels receptors de leucotriens durant l'embaràs.

12.8 MALALTIA PER REFLUX GASTROESOFÀGIC

La malaltia per reflux gastroesofàgic (RGE) es defineix per la presència de símptomes clínics i/o de lesions de

TAULA 12.6 PACIENTS AMB RISC DE PATIR UNA CRISI D'ASMA DE RISC VITAL (ARV) I MESURES DE PREVENCIÓ[272,283] (EVIDÈNCIA C)

Pacients amb risc de patir una crisi d'ARV:
- Asma greu que evoluciona amb una elevada morbiditat
- Escàs tractament preventiu o absència de control mèdic
- Mals complidors de les pautes terapèutiques
- Concomitància de malalties psiquiàtriques i/o d'alexitímia
- Intolerància als AINE

Mesures de prevenció de l'ARV:
- Identificació dels pacients amb risc de patir-la
- Extremar les mesures educatives:
  – Afavorir l'adhesió al tractament
  – Conducta apropiada d'evitació de l'exposició a al·lergògens i de fàrmacs (AINE)
  – Instaurar plans d'autotractament
  – Ús del mesurador del PEF al domicili
- Instaurar un tractament antiinflamatori preventiu: glucocorticoides inhalats
- Sol·licitar ajuda psicològica i/o psiquiàtrica, si cal

la mucosa esofàgica produïts pel pas anormal, en temps o en freqüència, del contingut gàstric a l'esòfag. La presència de la malaltia per RGE en un percentatge variable de pacients amb asma bronquial és un fet indiscutible, però les seves implicacions pronòstiques i terapèutiques encara no s'han definit de manera concloent. Les evidències disponibles actualment són diverses. La prevalença de la malaltia per RGE, determinada per símptomes clínics (pirosi, dolor retrosternal o disfàgia) o mitjançant pH-metria esofàgica, en cohorts de pacients amb asma varia àmpliament, entre un 15 i un 72%, segons les sèries (evidència C)[76,289]. Els pacients amb asma i malaltia per RGE tenen un control de l'asma pitjor, que es manifesta per una major variabilitat en els fluxos respiratoris i un major nombre d'ingressos hospitalaris (evidència C)[290]. En alguns pacients amb asma, existeix una relació temporal entre la presència d'àcid en l'esòfag i l'aparició de símptomes asmàtics (evidència B).

12.8.1 Mecanismes. Se n'han assenyalat dos: *l'alteració de la regulació* del sistema nerviós autònom que provocaria la broncoconstricció reflexa induïda per l'àcid, i l'*aspiració d'àcids gàstrics* cap a l'interior de l'arbre traqueobronquial i la inducció posterior d'una inflamació bronquial. Entre les causes que els afavoreixen figuren els canvis en el gradient de pressió transdiafragmàtica i els efectes dels fàrmacs antiasmàtics (bàsicament, teofil·lines i agonistes beta-adrenèrgics) sobre el to de l'esfínter esofàgic inferior.

12.8.2 Diagnòstic. S'ha de dur a terme en els pacients amb asma i símptomes suggeridors de malaltia per RGE i en els casos d'asma refractària al tractament. La presència d'un temps d'exposició a l'àcid <5% del total del registre en la pH-metria de 24 hores i una anamnesi compatible són criteris diagnòstics.

12.8.3 Tractament. S'introduiran canvis en l'estil de vida, reduint els menjars abundants, els aliments greixosos, l'alcohol, la cafeïna i el tabac. Durant les hores de son, s'aixecarà el capçal del llit. S'administraran fàrmacs antisecretors, principalment inhibidors de la bomba de protons (omeprazol, lansoprazol) durant un mínim de 3-6 mesos (evidència A). Tanmateix, no hi ha evidència suficient de millora en el control de l'asma o de la funció respiratòria (evidència B)[291]. La cirurgia antireflux s'ha d'utilitzar només en els casos refractaris al tractament (evidència B).

12.9 EOSINOFÍLIES PULMONARS

Són processos greus amb marcada eosinofília i asma. La taula 12.7 resumeix i compara algunes de les seves característiques.

12.9.1 Aspergil·losi broncopulmonar al·lèrgica (ABPA)[292]. És el resultat d'una reacció per IgE i IgG a l'*Aspergillus fumigatus* (és infreqüent en el cas d'altres fongs). L'ABPA acostuma a presentar-se com un asma simple que, posteriorment, evoluciona cap a la corticodependència. De vegades, complica la fibrosi quística[293]. A diferència de la forma invasiva, no hi ha extensió a teixits, només impactes mucosos i granulomes bronquials amb hifes. La radiografia toràcica pot ser normal, amb infiltrats canviants[294] o amb bronquièctasis centrals que es detecten bé a la TAC. Els criteris per al diagnòstic són: asma, eosinofília perifèrica (>1.000 cèl·lules/mL), reactivitat cutània i precipitines a *Aspergillus fumigatus*, elevació d'IgE (>1.000 UI/mL), infiltrats pulmonars i bronquièctasi. Alguns casos només presenten criteris biològics (ABPA seropositiva). Es tracta amb

TAULA 12.7 CARACTERÍSTIQUES DIFERENCIALS ENTRE L'ASPERGIL·LOSI BRONCOPULMONAR AL·LÈRGICA I LA SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS

	ABPA	SCS
Asma	+++	+++
Eosinofília perifèrica	+++	+++
Infiltrats canviants	+++	+++
IgE específica	++	–
Precipitines	++	–
ANCA	–	++
Granulomes	Broncocèntrics	Vasculars i extravasculars
Bronquièctasis	+	–
Afectació extrapulmonar	–	+++
Resposta a glucocorticoides	+++	+++

ABPA: aspergil·losi broncopulmonar al·lèrgica; SCS: síndrome de Churg-Strauss; ANCA: anticossos anticitoplasma de neutròfils.

glucocorticoides orals (evidència C). La utilitat de l'itraconazol és discutida[295].

12.9.2 Síndrome de Churg-Strauss (SCS). Es tracta d'un procés autoimmunitari infreqüent[296]. Evoluciona amb vasculitis necrosant de petits vasos, granulomes extravasculars i infiltració eosinofílica de diversos òrgans[297,298]. En la meitat dels casos, es demostren anticossos anticitoplasma de neutròfils (ANCA) amb especificitat per a mieloperoxidasa[299,300]. Comença com un asma que es complica amb infiltrats pulmonars, nasosinusitis, glomerulonefritis i afectació cardíaca (la causa de mort més freqüent). La pell i el teixit nerviós perifèric són llocs idonis per al diagnòstic per biòpsia (evidència C). La seva possible associació com a complicació derivada de l'ús de fàrmacs antiinflamatoris, com ara antagonistes dels receptors de leucotriens i glucocorticoides, no està ben establerta[301]. Respon a glucocorticoides sistèmics (evidència C), però en els casos més greus cal utilitzar immunosupressors.

12.10 DISFUNCIÓ DE CORDES VOCALS

La disfunció de cordes vocals (DCV) és una entitat clínica caracteritzada pel moviment paradoxal de les cordes vocals veritables o falses durant la inspiració, l'expiració o en totes dues, que dóna com a resultat una disminució del flux aeri i, a conseqüència d'això, provoca unes manifestacions clíniques que inclouen canvis en la qualitat de la veu, sibilàncies, estridor, panteix o dispnea a l'exercici, la qual cosa fa que molt sovint es confongui amb l'asma[302].

12.10.1 Prevalença. Es desconeix tant en infants com en adults. La majoria de les publicacions sobre aquesta entitat són comunicacions sobre casos aïllats o sèries de pacients estudiats de manera retrospectiva. S'estima que representa el 40% dels pacients avaluats per asma refractària i que la meitat dels pacients amb disfunció de cordes vocals pateix també d'asma bronquial[303-305].

12.10.2 Patogènia-clínica. La seva patogènia no es coneix. Clàssicament, s'associa a una psicopatologia, sobretot a reaccions de conversió[303,306-308], que produirien una alteració del moviment de les cordes vocals per un mecanisme subconscient que fa que els símptomes no es puguin reproduir de manera voluntària. En aquests casos, el principal factor desencadenant és l'estrès emocional. Això no obstant, la disfunció de cordes vocals es produeix en persones psicològicament sanes i és desencadenada per factors que també provoquen crisis d'asma, com ara la pols, el fum de cigarrets, l'exercici, irritants ambientals o ocupacionals, infeccions del tracte respiratori superior, reflux gastroesofàgic, etc.[309-312]. Ayres et al.[313] suggereixen que la disfunció de les cordes vocals pot ser causada per una hiperresposta de la laringe induïda per una alteració inflamatòria. La majoria dels pacients amb disfunció de cordes vocals rep tractament durant anys com si tingués asma, i triga entre 5 i 10 anys a ser diagnosticada correctament. Durant aquest llarg període, solen prendre esteroides orals de manera contínua i requereixen nombroses visites a urgències i ingressos, incloent-hi admissions a UCI i intubacions[303,314]. Així doncs, els beneficis d'una detecció precoç són evidents.

12.10.3 Diagnòstic. No és fàcil. En primer lloc, cal un alt índex de sospita. Entre els pacients amb disfunció de cordes vocals, predominen les dones joves amb sobrepès i treballadores sanitàries. Les dades clíniques més suggeridores de DCV són una nul·la resposta simptomàtica als broncodilatadors i l'absència d'expectoració[303]. El mètode de referència per al diagnòstic és la demostració laringoscòpica del moviment paradoxal de les cordes vocals[306]. Les proves de funció pulmonar poden ajudar, sobretot les corbes flux-volum, i s'hi poden trobar interrupcions de la corba inspiratòria i un increment del quocient entre el flux expiratori forçat i el flux inspiratori forçat al 50% de la capacitat vital[303,304,315]. Tot això suggereix una obstrucció variable de les vies altes, però aquestes troballes normalment no es produeixen quan els pacients no presenten símptomes. En aquests darrers, pot ser molt útil la prova de provocació amb metacolina[316] o exercici[310].

12.10.4 Tractament. El maneig a llarg termini ha de començar explicant el problema al pacient, insistint que el procés es produeix de manera subconscient[317]. La rehabilitació de la veu és el tractament més eficaç[318]. En casos aïllats, pot ser útil el consell psicològic, la hipnosi o la infiltració local de toxina botulínica[317]. En les situacions agudes, és important establir una relació tranquil·litzadora amb el pacient i distreure la seva atenció, dient-li que faci un so de «s» durant l'expiració[317]. Una maniobra d'interrupció de l'expiració pot aturar la crisi[319]. També pot servir per resoldre un atac respirar una barreja d'heli i oxigen[307,315].

12.11 BRONQUITIS EOSINOFÍLICA

La presència d'un nombre elevat d'eosinòfils (>2,5%) en l'esput, ja sigui induït o espontani, de pacients amb símptomes d'inflamació bronquial constitueix el criteri diagnòstic de la bronquitis eosinofílica (BE). Aquesta entitat clinicopatològica no només apareix en pacients amb asma bronquial o els seus equivalents tussígens (TEA), sinó que acompanya també diverses entitats, com la rinitis al·lèrgica, la bronquitis crònica, el tabaquisme o, fins i tot, en alguns casos, la MPOC. La BE pot suposar fins al 13% dels pacients seleccionats i referits per tos crònica de causa desconeguda[320] i el 50% dels individus amb rinitis al·lèrgica. En pacients amb tos crònica i atòpia, s'ha descrit una nova entitat, anomenada tos atòpica, que associa la presència de BE

TAULA 12.8 CARACTERÍSTIQUES DIFERENCIALS DE LES CAUSES DE BRONQUITIS EOSINOFÍLICA					
	PC20	Capsaïcina (C5)	Resposta broncodilatadora	Resposta a glucocorticoides	FEV_1
Asma	↓↓	↓	↑↑	↑↑	↓↓
TEA	↓↓	↓↓	↑↑	↑	↓↑
Rinitis	↓↓	↓↑	↓↑	↑↑	↓↑
Tos crònica	↓↑	↓	↑↑	↑↑	↓↑
Tos atòpica	↓↑	↓	↓↑	↑	↓↑

amb l'absència de resposta clínica al tractament broncodilatador[321].

El *diagnòstic diferencial* de les diverses entitats que evolucionen amb BE s'estableix en funció de la presència o no d'HRB, la sensibilitat tussígena (prova de la capsaïcina) i la resposta al tractament (taula 12.8). El significat patològic de la BE en aquestes malalties no ha estat ben definit. El percentatge d'eosinòfils en esput varia molt entre elles i s'observen valors més alts en l'asma i la BE associada a la tos crònica, respecte a les xifres obtingudes en la TEA o en la rinitis. La BE associada a la tos crònica s'acompanya d'un augment de les concentracions d'histamina i prostaglandines a l'esput. A diferència del que succeeix en la tos atòpica, un percentatge elevat (30%) de pacients amb TEA finalment desenvolupa asma bronquial[322], mentre que els pacients amb tos crònica i BE presenten posteriorment hiperresposta bronquial.

El *tractament* comú per a totes aquestes malalties consisteix en glucocorticoides inhalats, per a les formes més lleus (evidència B), i una pauta d'esteroides orals amb prednisona o equivalents (1 mg/kg/dia i reducció progressiva entre tres i quatre setmanes) (evidència B) per a les més greus.

13. CONSIDERACIONS GENERALS

13.1 CRONOGRAMA DE VISITES RECOMANADES

El pacient asmàtic ha de ser avaluat amb una certa periodicitat pels professionals de la salut per tal d'assegurar el control adequat de la malaltia (taula 13.1) (evidència D). Aquest seguiment es realitza tant en l'atenció primària de la sanitat, com en l'atenció especialitzada, que han de treballar de manera coordinada. En cada visita de seguiment, s'han de revisar els símptomes, la funció pulmonar i els criteris de control de l'asma, i reforçar sempre els aspectes educatius de la malaltia. Vegeu el decàleg proposat a la taula 13.2 i l'utillatge mínim recomanat amb què haurien de comptar els centres sanitaris per a la correcta realització de les esmentades visites de control, a la taula 13.3 (evidències D).

13.2 COORDINACIÓ ENTRE ESPECIALITATS MÈDIQUES

La responsabilitat de l'atenció del pacient asmàtic és compartida per tots els professionals sanitaris (metges i infermers) d'atenció primària, pediatria, pneumologia i altres especialitats. Per a la coordinació s'haurien de tenir en compte les característiques de cada pacient i l'experiència dels diferents equips, i s'hauria d'estimular la creació de vies de comunicació i interconsulta eficaces i útils. La figura 13.1 pretén mostrar la implicació i la coordinació d'ambdós nivells assistencials en l'atenció al pacient asmàtic. Lògicament, en funció de la gravetat, cada nivell tindrà un grau diferent de responsabilitat. Els sistemes d'atenció compartida han demostrat ser molt eficaços en el seguiment a llarg termini dels pacients amb asma[323]. Això no obstant, en el nostre país aquesta coordinació no ha assolit un nivell òptim de desenvolupament. Per millorar-la, s'han proposat diverses

TAULA 13.1 CALENDARI DE VISITES RECOMANAT	
Situació de l'asma	**Freqüència de les visites**
• Qualsevol exacerbació	Durant el dia
• Alta hospitalària o a Urgències	En 24-48 hores
• Període inicial de control o asma incontrolada	De 2 setmanes a 3 mesos
• Asma (controlada) intermitent o persistent lleu	Cada 6 mesos
• Asma (controlada) persistent moderada o greu	Cada 3-6 mesos
• Asmàtic asimptomàtic	Un cop l'any

TAULA 13.2 DECÀLEG D'ACTIVITATS A REALITZAR DURANT LES VISITES DE SEGUIMENT DEL PACIENT ASMÀTIC

1. Fer les preguntes necessàries per determinar el nivell de control de la malaltia (vegeu la taula 8.1)
2. Anamnesi específica: manifestacions extrapulmonars (rinitis) i efectes secundaris del tractament
3. Exploració física bàsica, incloent-hi auscultació pulmonar
4. Mesurar i/o enregistrar la funció pulmonar, espirometria
5. Revisar el tractament farmacològic i el seu nivell de compliment
6. Educació general per a l'asma. Revisió tècnica d'inhalació. Evitació d'al·lergògens. Consells antitabac
7. Conèixer les preocupacions i les expectatives del pacient. Pacte d'objectius
8. Determinar el nivell de gravetat clínica de l'asma (vegeu la classificació a les taules 6.1 i 6.2)
9. Reajustament del tractament, si cal
10. Fixar una nova cita de control futura

TAULA 13.3 UTILLATGE RECOMANAT PER A LA CORRECTA ASSISTÈNCIA DE L'ASMA

A la consulta:
- Sistemes d'enregistrament que incloguin diagnòstic i classificació, proves, morbiditat, intervencions realitzades, visites
- Mesuradors de PEF amb broquets esterilitzables
- Gràfiques per enregistrar el PEF al domicili
- Diferents tipus de dispositius per a l'administració de tractament inhalat amb placebo i broquets d'un sol ús o esterilitzables
- Material audiovisual educatiu imprès
- Targetes d'autocontrol
- Diari de símptomes i targetes de registre de morbiditat

Al centre:
- Espiròmetre, amb bàscula, tallímetre i estació meteorològica
- Utillatge per a la realització de proves cutànies
- Oxigen
- Pulsioxímetre
- Medicació per al tractament de la crisi
- Cambres espaiadores
- Sistema de nebulització de fàrmacs
- Equip bàsic de reanimació cardiopulmonar

recomanacions, principalment de tipus logístic (ús de noves tecnologies informàtiques, elaboració de protocols assistencials conjunts, etc.)[324-326]. En aquesta línia d'actuació conjunta, s'ha proposat un nou model o *esquema de relació mixta* (assistencial i consultoria) entre pneumologia i assistència primària[327] (evidència C). Aquest model propugna una col·laboració assistencial estreta entre tots dos col·lectius, amb historials i protocols conjunts i un ús racional dels recursos. També ha mostrat un bon nivell d'acceptació tant per part dels professionals implicats com dels malalts atesos.

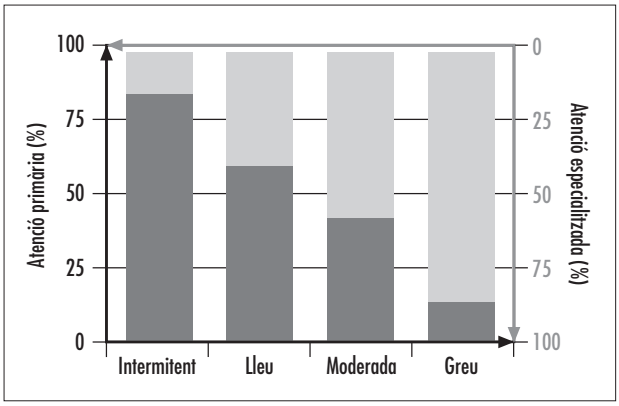


Figura 13.1 Nivell d'implicació de la medicina d'atenció primària i de l'especialitzada en l'asma, en funció de la seva gravetat

14. RECOMANACIONS DELS PACIENTS ADREÇADES AL PERSONAL SANITARI

La informació disponible sobre les opinions dels mateixos pacients és molt escassa[328]. Després d'un debat públic sobre el tema, els socis de l'Associació Asmatològica Catalana (AAC) van opinar que:

– La societat en general, a més dels pacients i familiars, i especialment els pares, hauria de disposar del màxim d'informació possible sobre els diversos aspectes de la malaltia. D'aquesta manera, els pares podrien detectar de forma precoç la possibilitat que els seus fills poguessin patir la malaltia, pel fet de deixar de confondre-la amb refredats o infeccions respiratòries recurrents.

– El personal sanitari implicat en l'assistència de la malaltia, tant els facultatius com el personal d'infermeria, independentment de la seva especialitat mèdica, hauria d'*uniformitzar* l'abordatge diagnòstic, la informació proporcionada als pacients i els tractaments emprats.

– La guia GEMA, amb una redacció diferent, senzilla i col·loquial, s'hauria de difondre entre la població en general i entre l'asmàtica en particular. ●

BIBLIOGRAFIA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2002. http: //www.ginasthma.com.

2. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodelling. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1.720-1.745.

3. Sears MR. Natural history and epidemiology. En: Fitzgerald JM, Ernst P, Boulet LPh, O'Byrne PM, eds. Evidence-based asthma management. Hamilton (Ont): BC Decker Inc., 2001.

4. Janson C, Anto J, Burney P, Chinn S, de Marco R, Heinrich J et al. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? European Community Respiratory Health Survey II. Eur Resp J 2001; 18: 598-611.

5. Grupo Español del Estudio Europeo de asma. El Estudio Europeo de asma. La prevalencia de síntomas relacionados con el asma en 5 regiones de España. Med Clin (Barc) 1995; 104 (13): 487-492.

6. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Estudio europeo del asma, prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en jóvenes en 5 regiones de España. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Med Clin (Barc) 1996; 106: 761-767.

7. Sobradillo V, Miravitlles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. Arch Bronconeumol 1999; 35: 159-166.

8. Sunyer J. Generational increase of self-reported first attack of asthma in fifteen industrialized countries. European Community Respiratory Health Study (ECRHS). Eur Respir J 1999; 14: 885-891.

9. Woolcock AJ, Peat JK. Evidence for the increase in asthma worldwide. Ciba Foundation Symposium 1997; 206: 122-134.

10. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. N Engl J Med 2002; 347: 869-877.

11. Jason C, Chinn S, Jarvis D, Burney P. Physician-diagnosed asthma and drug utilization in the European Community Respiratory Health Survey. Eur Respir J 1997; 10: 1.795-1.802.

12. Martínez-Moratalla J, Alma E, Sunyer J, Ramos J, Pereira A, Payo F, Grupo Español de Estudio Europeo del Asma. Identificación y tratamiento de individuos con criterios epidemiológicos de asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. Arch Bronconeumol 1999; 35: 223-228.

13. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. Lancet 1998; 351: 1.225-1.232.

14. Magnus P, Jaakkola JJ. Secular trend in the occurrence of asthma among children and young adults: critical appraisal of repeated cross sectional surveys. Br Med J 1997; 314(7097): 1.795-1.799.

15. Ng Man Kwong G, Proctor A, Billings C, Duggan R, Das C, Whyte MK et al. Increasing prevalence of asthma diagnosis and symptoms in children is confined to mild symptoms. Thorax 2001; 56: 312-314.

16. Ronchetti R, Villa MP, Barreto M, Rota R, Pagani J, Martella S et al. Is the increase in childhood asthma coming to an end? Findings from three surveys of schoolchildren in Rome, Italy. Eur Respir J 2001; 17: 881-886.

17. World Health Organization (WHO). Bronchial asthma. WHO fact Sheet Nº 206. http: // www. who.int/inf-fs/en/fact206.html. [Revisado en enero del 2000].

18. Soler M, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C. Trends in asthma mortality in Italy and Spain, 1980-1996. Eur J Epidemiol 2001; 17: 545-549.

19. Bellido JB, Sunyer J. Evolución de la mortalidad por asma en los grupos de edad 5-34 y 5-44 años. España, 1975-1991. Gac Sanit 1997; 11: 171-175.

20. Esdaile JM, Feinstein AR, Horwitz RI. A reappraisal of the United Kingdom epidemic of fatal asthma. Can general mortality data implicate a therapeutic agent? Arch Intern Med 1987; 147: 543-549.

21. Picado C, Montserrat JM, Lloberes P, Luengo M, Serra-Batlle J, Agustí A. Muerte por asma. Análisis de 21 casos. Med Clin (Barc) 1986; 87: 653-656.

22. Pearce N, Grainger J, Atkinson M, Crane J, Burgess C, Culling C et al. Case-control study of prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1977-81. Thorax 1990; 45: 170-175.

23. Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, Cockcroft D, Habbick B, Horwitz RI et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. JAMA 1992; 268: 3.462-3.464.

24. Rea HH, Scragg R, Jackson R, Beaglehole R, Fenwick J, Sutherland DC. A case-control study of deaths from asthma. Thorax 1986; 41: 833-839.

25. Anto JM, Sunyer J, Rodríguez-Roisin R, Suárez-Cervera M, Vázquez L. Community outbreaks of asthma associated with inhalation of soybean dust. Toxicoepidemiological Committee. N Engl J Med 1989; 320: 1.097-1.102.

26. Weiss KB. Seasonal trends in US asthma hospitalizations and mortality. JAMA 1990; 263: 2.323-2.328.

27. O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP, Somers MJ, O'Connell EJ, Ballard DJ et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. N Engl J Med 1991; 324: 359-363.

28. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. N Engl J Med 1992; 326: 862-866.

29. Thompson S. On the social cost of asthma. Eur J Resp Dis 1984; 65: 185-191.

30. Mellis CM, Peat JK, Bauman AE, Woolcock AJ. The cost of asthma in New South Wales. Med J Aust 1991; 155: 522-528.

31. Serra-Batlles J, Plaza V, Morejón E, Comella A, Brugués J. The costs of asthma according to the degree of severity. Eur Respir J 1998; 12: 1.322-1.326.

32. Plaza V, Serra-Batlles J, Morejón E, Ferrer M. Quality of life and economics features of elderly asthmatics. Respiration 2000; 67: 65-70.

33. Blainey D, Lomas D, Beale A, Partridge M. The costs of acute asthma: how much is preventable? Health Trends 1991; 22: 151-153.

34. Clarck NM, Feldman CH, Evans D, Levinson MJ, Wasilewski, Mellins RB. The impact of health education on frequency and cost of health care use by low income children with asthma. J Allergy Clin Immunol 1986; 78: 108-115.

35. Kelly CS, Anderssen CL, Pestian JP, Wenger AD, Finbch AB, Strope GL et al. Improved outcomes for hospitalized asthmatic children using a clinical pathway. Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 84: 509-516.

36. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med 1995; 332: 133-138.

37. Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, Remes K. Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. Arch Pediatr Adolesc Med 1996; 150: 512-517.

38. Clough JB, Keeping KA, Edwards LC, Freeman WM, Warner JA, Warner JO. Can we predict which wheezy infants will continue to wheeze? Am J Resp Crit Care Med 1999; 160 (5Pt1): 1.473-1.480.

39. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. Br Med J 1996; 312: 1.195-1.199.

40. Wennergren G, Kristjánsson S. Wheezing in infancy and its long-term consequences. Eur Resp Mon 2002; 7: 116-130.

41. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. Thorax 2003; 58 (Supl 1): 1-94.

42. Walsh LJ, Wong CA, Cooper S, Guhan AR, Pringle M, Tattersfield AE. Morbidity from asthma in relation to regular treatment: a community based study. Thorax 1999; 54: 296-300.

43. Sandford A, Weir T, Pare P. The genetics of asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153(6 Pt 1): 1.749-1.765.
44. Wjst M, Fischer G, Immervoll T, Jung M, Saar K, Rueschendorf F et al. A genome-wide search for linkage to asthma. German Asthma Genetics Group. Genomics 1999; 58: 1-8.
45. Koppelman GH, Los H, Postma DS. Genetic and environment in asthma: the answer of twin studies. Eur Respir J 1999; 13: 2-4.
46. Martínez FD, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Wright AL, Taussig LM. Evidence for Mendelian inheritance of serum IgE levels in Hispanic and non-Hispanic white families. Am J Hum Genet 1994; 55: 555-565.
47. Cookson WO. Asthma genetics. Chest 2002; 121 (3 Supl): 7S-13S.
48. Los H, Koppelman GH, Postma DS. The importance of genetic influences in asthma. Eur Respir J 1999; 14: 1.210-1.227.
49. Sengler C, Lau S, Wahn U, Nickel R. Interactions between genes and environmental factors in asthma and atopy: new developments. Respir Res 2002; 3(1): 7.
50. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. J Allergy Clin Immunol 1997; 99(6 Pt 1): 763-769.
51. Sporik R, Ingram JM, Price W, Sussman JH, Honsinger RW, Platts-Mills TA. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. Tickling the dragon's breath. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1.388-1.392.
52. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. Br Med J 1989; 299(6710): 1.259-1.260.
53. Ball TM, Castro-Rodríguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martínez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. N Engl J Med 2000; 343: 538-543.
54. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. Lancet 2001; 358: 1.129-1.133.
55. Gereda JE, Leung DY, Thatayatikom A, Streib JE, Price MR, Klinnert MD et al. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. Lancet 2000; 355: 1.680-1.683.
56. Isolauri E. Probiotics in the prevention and treatment of allergic disease. Pediatr Allergy Immunol 2001; 12 (Supl): 1.456-1.459.
57. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chionne P et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. Br Med J 1997; 314: 999-1.003.
58. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. Lancet 1999; 354: 541-545.
59. Britton J, Pavord I, Richards K, Wisniewski A, Knox A, Lewis S et al. Dietary magnesium, lung function, wheezing, and airway hyperreactivity in a random adult population sample. Lancet 1994; 344: 357-362.
60. Greene LS. Asthma, oxidant stress, and diet. Nutrition 1999; 15: 899-907.
61. Hodge L, Salome CM, Peat JK, Haby MM, Xuan W, Woolcock AJ. Consumption of oily fish and childhood asthma risk. Med J Aust 1996; 164: 137-140.
62. Pistelli R, Forastiere F, Corbo GM, Dell'Orco V, Brancato G, Agabiti N et al. Respiratory symptoms and bronchial responsiveness are related to dietary salt intake and urinary potassium excretion in male children. Eur Respir J 1993; 6: 517-522.
63. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martínez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1.344-1.349.
64. Oddy WH, Holt PG, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ et al. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. Br Med J 1999; 319: 815-819.
65. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martínez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. Thorax 2001; 56: 192-197.
66. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. Thorax 1998; 53(3): 204-212.
67. García-Marcos L, Guillen JJ, Dinwiddie R, Guillen A, Barbero P. The relative importance of socio-economic status, parental smoking and air pollution (SO_2) on asthma symptoms, spirometry and bronchodilator response in 11-year-old children. Pediatr Allergy Immunol 1999; 10(2): 96-100.
68. Nowak D, Heinrich J, Jorres R, Wassmer G, Berger J, Beck E et al. Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: west and east Germany. Eur Respir J 1996; 9: 2.541-2.552.
69. Salvi S, Holgate ST. Mechanisms of particulate matter toxicity. Clin Exp Allergy 1999; 29: 1.187-1.194.
70. Tuffaha A, Gern JE, Lemanske RF Jr. The role of respiratory viruses in acute and chronic asthma. Clin Chest Med 2000; 21: 289-300.
71. Evans D, Levison MJ, Feldman CH, Clark NM, Wasilewski Y, Levin B et al. The impact of passive smoking on emergency room visits of urban children with asthma. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 567-572.
72. Norris G, Larson T, Koenig J, Claiborn C, Sheppard L, Finn D. Asthma aggravation, combustion, and stagnant air. Thorax 2000; 55: 466-470.
73. Khot A, Burn R, Evans N, Lenney W, Storr J. Biometeorological triggers in childhood asthma. Clin Allergy 1988; 18: 351-358.
74. Clark CJ, Cochrane LM. Physical activity and asthma. Curr Opin Pulm Med 1999; 5: 68-75.
75. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 5-13.
76. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 34-39.
77. Holt PG, Stumbles PA. Regulation of immunologic homeostasis in peripheral tissues by dendritic cells: the respiratory tract as a paradigm. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 421-429.
78. Lambrecht BN, de Veerman M, Coyle AJ, Gutiérrez-Ramos JC, Thielemans K, Pauwels RA. Myeloid dendritic cells induce Th2 responses to inhaled antigen, leading to eosinophilic airway inflammation. J Clin Invest 2000; 106: 551-559.
79. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. N Engl J Med 2002; 346: 1.699-1.705.
80. Boyce JA. Mast cells: beyond IgE. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 24-33.
81. Akers IA, Parsons M, Hill MR, Hollenberg MD, Sanjar S, Laurent GJ, McAnulty RJ. Mast cell tryptase stimulates human lung fibroblast proliferation via protease-activated receptor-2. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000; 278: L193-201.
82. Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. Lancet 1999; 353: 196-200.
83. Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 651-663.
84. Robinson DS, Kay AB, Wardlaw AJ. Eosinophils. Clin Allergy Immunol 2002; 16: 43-75.
85. Holgate ST, Lackie P, Wilson S, Roche W, Davies D. Bronchial epithelium as a key regulator of airway allergen sensitization and remodeling in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162(3 Pt 2): S113-117.
86. Jeffery PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, Collins JV, Kay AB. Bronchial biopsies in asthma: an ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 1.745-1.753.
87. Ohashi Y, Motojima S, Fukuda T, Makino S. Airways hyperresponsiveness, increased intracellular spaces of bronchial epithelium, and increased infiltration of eosinophils and lymphocytes in bronchial mucosa in asthma. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 1.469-1.476.

88. Berkman N, Robichaud A, Krishnan VL, Roesems G, Robbins R, Jose PJ et al. Expression of RANTES in human airway epithelial cells: effect of corticosteroids and interleukin-4, -10 and -13. Immunology 1996; 87: 599-603.
89. Roche WR, Beasley R, Williams JH, Holgate ST. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. Lancet 1989; 1: 520-524.
90. Ollerenshaw SL, Woolcock AJ. Characteristics of inflammation in biopsies from large aiways of subjects with asthma and subjects with chronic airflow limitation. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 922-927.
91. Li X, Wilson JW. Increased vascularity of the bronchial mucosa in mild asthma. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 229-233.
92. Vrugt B, Wilson S, Bron A, Holgate ST, Djukanovic R, Aalbers R. Bronchial angiogenesis in severe glucocorticoid-dependent asthma. Eur Respir J 2000; 15: 1.014-1.021.
93. Shimura S, Andoh Y, Haraguchi M, Shirato K. Continuity of airway goblet cells and intraluminal mucus in the airways of patients with bronchial asthma. Eur Respir J 1996; 9: 1.395-1.401.
94. Sheehan JK, Richardson PS, Fung DC, Howard M, Thornton DJ. Analysis of respiratory mucus glycoproteins in asthma: a detailed study from a patient who died in status asthmaticus. Am J Respir Cell Mol Biol 1995; 13: 748-756.
95. Hogg JC. Pathology of asthma. J Allergy Clin Immunol 1993; 9: 21-25.
96. Wiggs BR, Moreno R, Hogg JC, Hilliam C, Pare PD. A model of the mechanics of airway narrowing. J Appl Physiol 1990; 69: 849-860.
97. Redington AE, Roche WR, Madden J, Frew AJ, Djukanovic R, Holgate ST et al. Basic fibroblast growth factor in asthma: measurement in bronchoalveolar lavage fluid basally and following allergen challenge. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 384-387.
98. Brewster CE, Howarth PH, Djukanovic R, Wilson J, Holgate ST, Roche WR. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. Am J Respir Cell Mol Biol 1990; 3: 507-511.
99. Laitinen A, Altraja A, Kampe M, Linden M, Virtanen I, Laitinen LA. Tenascin is increased in airway basement membrane of asthmatics and decreased by an inhaled steroid. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 951-958.
100. Wilson JW, Li X. The measurement of reticular basement membrane and submucosal collagen in the asthmatic airway. Clin Exp Allergy 1997; 27: 363-371.
101. Fredberg JJ. Airway smooth muscle in asthma: flirting with disaster. Eur Respir J 1998; 12: 1.252-1.256.
102. Crapo R. Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing 1999. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 309-329.
103. Woolcock AJ, Salome CM, Yan K. The shape of the dose-response curve to histamine in asthmatic and normal subjects. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 71-75.
104. Álvarez MJ, Olaguibel JM, García BE, Rodríguez A, Tabar AI. Airway inflammation in asthma and perennial allergic rhinitis. Relationship with non-specific bronchial hyperresponsiveness and maximal airway narrowing. Allergy 2000; 55: 355-362.
105. Brusasco V, Crimi E, Pellegrino R. Airway hyperresponsiveness in asthma: not just a matter of airway inflammation. Thorax 1998; 53: 992-998.
106. Blackie SP, al-Majed S, Staples CA, Hilliam C, Pare PD. Changes in total lung capacity during acute spontaneous asthma. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 79-83.
107. Chhabra SK. Forced vital capacity, slow vital capacity, or inspiratory vital capacity: which is the best measure of vital capacity? J Asthma 1998; 35: 361-365.
108. McFadden ER Jr, Lyons HA. Serial studies of factors influencing airway dynamics during recovery from acute asthma attacks. J Appl Physiol 1969; 27: 452-459.
109. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. N Engl J Med 1998; 339: 1.194-1.200.
110. Wagner EM, Bleecker ER, Permutt S, Liu MC. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 447-452.
111. Ferrer A, Roca J, Wagner PD, López FA, Rodríguez-Roisin R. Airway obstruction and ventilation-perfusion relationships in acute severe asthma. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 579-584.
112. Kraft M, Pak J, Martin RJ, Kaminsky D, Irvin CG. Distal lung dysfunction at night in nocturnal asthma. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1.551-1.556.
113. Sanchis J, Casan P, Castillo J, González N, Palenciano L, Roca J. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. Arch Bronconeumol 1989; 25: 132-142.
114. Casan P, Burgos F, Barberá JA, Giner J. Espirometría. En: Manual SEPAR de procedimientos. Coordinadores: Burgos F, Casan P. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar. SEPAR. Madrid: EGRAF, S.A., 2002.
115. Casan P, Roca J, Sanchís J. Spirometric response to a bronchodilator. Reference values for healthy children and adolescents. Bull Eur Physiopathol Respir 1983; 19: 567-569.
116. Pardos C, Fuertes J, Nerín I, González Pérez-Yarza E. Cuándo se considera positivo el test de broncodilatación. An Esp Pediatr 2002; 57: 5-11.
117. Parameswaran K, Belda J, Sears MR. Use of peak flow variability and metacholine responsiveness in predicting changes from pre-test diagnosis of asthma. Eur Respir J 1999; 14: 1.358-1.362.
118. Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. Eur Respir J 1997; 24(Supl): 2S-8S.
119. Thiadens HA, de Bock GH, Dekker FW. Value of measuring diurnal peak flow variability in the recognition of asthma: a study in general practice. Eur Respir J 1998; 12: 842-847.
120. Perpiñá M, Pellicer C, de Diego A, Compte L, Macián V. Diagnostic value of the bronchial provocation test with metacholine in asthma. A Bayesian analysis approach. Chest 1993; 104: 149-154.
121. Goldstein MF, Veza BA, Dunsky EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Haralabatos IC. Comparison of peak diurnal expiratory flow variation, postbronchodilator FEV_1 responses, and metacholine inhalation challenges in the evaluation of suspected asthma. Chest 2001; 119: 1.001-1.010.
122. American Thoracic Society. Guidelines for metacholine and exercise challenge testing. Am J Respir Crit Care Med 1999; 161: 309-329.
123. American Thoracic Society. Standarization of spirometry. 1994 Update. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1.107-1.136.
124. Bardagí S, Calvo E, Casan P, de Diego A, Cimas J, Hernández E et al. Recomendaciones para la atención del paciente con asma. Recomendaciones SEPAR-semFYC. Arch Bronconeumol 1998; 34: 394-399.
125. Arets HGM, Brackel HJL, Van der Ent CK. Forced expiratory manoeuvres in children: do they meet ATS end ERS criteria for spirometry? Eur Respir J 2001; 18: 655-660.
126. Enright PL, Linn WS, Avol EL, Margolis HG, Gong H, Peters JM. Quality of spirometry performance in children and adolescents. Chest 2000; 118: 665-671.
127. Godfrey S, Springer C, Bar-Yishay E, Avital A. Cut-off points defining normal and asthmatic bronchial reactivity to exercise and inhalation challenges in children and young adults. Eur Respir J 1999; 14: 659-668.
128. Nielsen KG, Bisgaard H. Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 554-559.
129. Hellinckx J, de Boeck K, Bande-Knops J, Van der Poel M, Demedts M. Bronchodilator response in 3-6.5 years old healthy and stable asthmatic children. Eur Respir J 1998; 12: 438-443.
130. Gapa M, Collin AA, Goetz I, Stocks J. Passive respiratory mechanics: the occlusion techniques. Eur Respir J 2002; 17: 141-148.

131. Merkus PJ, Arets HG, Joosten T, Siero A, Brouha M et al. Measurements of interrupter resistance: reference values for children 3-13 years of age. Eur Respir J 2002; 20: 907-911.
132. Jones M, Castile R, Davis S, Kisling J, Filbrun D et al. Forced expiratory flows and volumes in infants. Normative data and lung growth. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 353-359.
133. Hoo AF, Dezateux C, Hanrahan JP, Cole TJ, Tepper RS, Stocks J. Sex-specific prediction equations for V_{max}(FRC) in infancy: a multicenter collaborative study. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 1.084-1.092.
134. Goldstein AB, Castile R, Davis SD, Filbrun DA, Flucke RL et al. Bronchodilator responsiveness in normal infants and young children. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 447-454.
135. Holt PG, Macaubas C, Strumbles PA, Sly PD. The role of allergy in the development of asthma. Nature 1999; 402 (Supl): B12-17.
136. Malling HJ. Methods of skin testing. Allergy 1993; 14: 55-66.
137. Netherlands Society of Allergology, Committee on Skin Test Standardization. Report on skin test standardization. Clin Allergy 1988; 18: 305-310.
138. Belda J, Casan P, Sanchís J. El esputo inducido en el asma. En: Belda J, Casan P, Sanchís J, eds. Procedimientos de laboratorio. Clínica d'Asma i d'Al·lèrgia. Departament de Pneumologia. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. Barcelona: Editorial Preimpresión Directa SL, 2001.
139. Djukanovic R, Sterk PJ, Fahy JV, Hargreave FE. Standardised methodology of sputum induction and processing. Eur Respir J 2002; 20 (Supl 37): 1s-2s.
140. Recommendations for standardised procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 2.104-2.117.
141. Kharitonov SA, Donnelly LE, Montuschi P, Corradi M, Collins JV, Barnes PJ. Dose-dependent onset and cessation of action of inhaled budesonide on exhaled nitric oxide and symptoms in mild asthma. Thorax 2002; 57: 889-896.
142. Parameswaran K, Hargreave FE. Growing global interest in the non-invasive measurement of airway inflammation. Eur Respir J 2002 (Supl 38): 93S.
143. Grupo de trabajo para el estudio de la enfermedad asmática en el niño. Asma. An Esp Pediatr 2002; 56 (Supl 7): 37-43.
144. Turner MO, Taylor D, Bennett R, Fitzgerald M. A randomized trial comparing peak expiratory flow and symptom self-management plans for patients with asthma attending a primary care clinic. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 540-546.
145. Emerman CL, Cydulka R. Effect of pulmonary function test on the management of acute asthma. Arch Intern Med 1995; 155: 2.225-2.228.
146. Cates C. Holding chambers versus nebulizers for beta-agonist treatment of acute asthma. Cochrane Database Sys Rev 2000(3). CD001491.
147. Travers A, Jones AP, Kelly K. Intravenous beta2agonists for acute asthma in the emergency department. Cochrane Database Sys Rev 2001(3).
148. Rodrigo G, Rodrigo G, Burstchin O. Ipratropium bromide in acute adult severe asthma: a metaanalysis of randomized controlled trials. Am J Med 1999; 107: 363-370.
149. Rowe BH, Keller JL, Oxmann AD. Effectiveness of steroid therapy in acute exacerbations of asthma: a metaanalysis. Am J Emerg Med 1992; 10: 301-310.
150. Manser R, Reid D, Abransson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalized patients. Cochrane Database Sys Rev 2001(3).
151. Rowe BH, Breztlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA. Magnesium sulfate for treating acute asthmatic exacerbations of acute asthma in emergency department. Cochrane Database Sys Rev 2001(2). CD001490.
152. National Guideline Clearinghouse. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence based clinical practice guideline for managing an acute exacerbation of asthma. Cincinnati (OH): Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 2002.
153. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma (Cochrane Review). En: The Cochrane Library (4). Oxford: Update Software, 2000.
154. Edmonds ML, Camargo CA Jr, Pollack CV Jr, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma (Cochrane Review). En: The Cochrane Library (4). Oxford: Update Software, 2000.
155. Plotnick LH, Ducharme FM. Should inhaled anticholinergics be added to beta-2-agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systematic review. Br Med J 1998; 317: 971-977.
156. Ciarallo L, Brousseau D, Reinert S. Higher-dose intravenous magnesium therapy for children with moderate to severe acute asthma. Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154: 979-983.
157. Fischl MA, Pitchenik A, Gardner LB. An index predicting relapse and need for hospitalization in patients with acute asthma. N Engl J Med 1981; 305: 782-789.
158. Lim TK, Chin NK, Lee KH, Stebbings AM. Early discharge of patients hospitalized with acute asthma: a controlled study. Respir Med 2000; 94: 1.234-1.240.
159. Boulet LP, Becker A, Berubé D, Beveridge R, Ernst P, on behalf of the Canadian Asthma Consensus Group. Summary of recommendations from the Canadian Asthma Consensus report, 1999. CMAJ 1999; 161(11 Supl): S1-S12.
160. Godfrey S, Bar-Yishay E. Exercise-induced asthma revisited. Respir Med 1993; 87: 331-344.
161. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ et al. Effect of inhaladed formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. N Engl J Med 1997; 337: 1.405-1.411.
162. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1.481-1.488.
163. Löfdahl CG, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. Br Med J 1999; 319: 87-90.
164. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpiñá M, Sanchís J, Sobradillo V et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. Thorax 2003; 58: 204-210.
165. Toogood JH, Baskerville JC, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA. Influence of dosing frequency is better than a twice-a-day regimen in subjects requiring a high-dose inhaled steroid, budesonide, to control moderate to severe asthma. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 624-628.
166. Malo JL, Cartier A, Merland N, Ghezzo H, Burek A, Morris J et al. Four times-a-day dosing frequency is better than a twice-a-day regimen in subjects requiring a high-dose inhaled steroid, budesonide, to control moderate to severe asthma. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 624-628.
167. Villa-Asensi JR, Pérez-Frías J. Tratamiento farmacológico del asma. En: García-Marcos L, ed. Asma en Pediatría. Barcelona: Eds. Edipharma, 2002; 153-183.
168. North of England evidence based guideline development project summary version of evidence based guideline for the primary care management in adults. North of England Asthma guideline Development Group. Br Med J 1996; 312: 762-766.
169. Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Aristizabal G, Laessig W et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. J Pediatr 2001; 138: 694-698.
170. Newman SP, Clark SW. Therapeutic aerosols. 1- Phisical and practical considerations. Thorax 1983; 38: 881-886.
171. Clark SW, Newman SP. Therapeutic aerosols. 2- Drugs available by the inhaled route. Thorax 1984; 39: 1-7.
172. Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma (Cochrane Review). En: The Cochrane Library (1). Oxford: Update Software, 2003.

173. Brown PH, Greening AP, Crompton GK. Large volume spacer devices and the influence of high dose beclomethasone dipropionate on hypothalamo-pituitary-adrenal axis function. Thorax 1993; 48: 233-238.
174. Plaza V, Casan P, Diego A, Gladiz JB, López Viñas A, Manresa F. Recomendaciones para la utilización de fármacos inhalados. Arch Bronconeumol 1996; 32(Supl): 8-9.
175. Giner J, Basualdo LV, Casan P, Hernández C, Macián V, Martínez I et al. Normativa sobre la utilización de fármacos inhalados. Recomendaciones SEPAR. Arch Bronconeumol 2000; 36: 34-43.
176. Giner J, Macián V, Hernández C y grupo EDEN. Estudio multicéntrico y prospectivo de «educación y enseñanza» del procedimiento de inhalación en pacientes respiratorios (estudio EDEN). Arch Bronconeumol 2002; 38: 300-305.
177. Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metereddose inhaler is associated with decreased asthma stability. Eur Respir J 2002; 19: 246-251.
178. Haro M, Lázaro C, Marín-Barbueno C, Andicoberry MJ, Martínez MD. Utilidad de la enseñanza del manejo del cartucho presurizado y el sistema Turbuhaler® en los pacientes hospitalizados. Arch Bronconeumol 2002; 38: 306-310.
179. NICE. Guidance on the use of inhaler systems (devices) in children under the age of 5 years with chronic asthma. Technology appraisal guidance nº 10. NHS National Institute for Clinical Excellence, 2000. En: http.//www.nice.org.uk
180. Bousquet J, Hejjaovi A, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma. J Allergy Clin Immunol 1990; 86: 292-305.
181. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analisis of randomized controlled trials. Am J Respir Crit Care Med 1995: 151: 969-974.
182. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthm (Cochrane Review) En: The Cochrane Library (1). Oxford: Update Software, 2003.
183. WHO Position Paper: allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy 1998; 53(Supl): 1-42.
184. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ, Álvarez-Cuesta E, Canonica, Chapman MD et al. Allergen immunotherapy: vaccines for allergic diseases. World Health Organization. Allergy 1998; 44: 2-42.
185. Li JT, Lockey RF, Bernstein IL, Portnoy JM, Nicklas RA. Allergen immunotherapy: a practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 90: S1-S40.
186. Plaza V, Giner J, Gómez J, Casan P, Sanchís J. Conocimientos y destreza en el manejo del inhalador Turbuhaler por parte del personal sanitario. Arch Bronconeumol 1997; 33: 113-117.
187. Plaza V, Sanchís J y CESEA Group. Medical personnel and patient skill in the use of metered dose inhalers: a multicentric study. Respiration 1998; 65: 195-198.
188. Serra-Batlles J, Plaza V, Badiola C, Morejón E. Patient perception and acceptability of multidose dry powder inhalers: a randomized crossover comparison of Diskus/Accuhaler with Turbuhaler. J Aerolsol Med 2002; 15: 59-64.
189. Carrión F, Maya M, Montan I, Díaz J, Marín J. Técnica de inhalación en los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. Arch Bronconeumol 2000; 36: 236-240.
190. Leach C, Davidson P, Hasselquist B, Boudreau R. Lung deposition of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone: a cross-over study in healthy volunteers. Chest 2002; 122: 510-516.
191. Gotzsche PC, Johansen HK, Burr ML, Hammarquist C. House dust mite control measures for asthma (Cochrane Review). En: The Cochrane Library (1). Oxford: Update Software, 2003.
192. Ehnert B, Lau-Schadendorf S, Weber A, Buettner P, Schou C, Whan U. Reducing domestic exposure to dust mite allergen reduces bronchial hyperreactivity in sensitive children with asthma. J Allergy Clin Immunol 1992; 90: 135-138.
193. Woodfolk JA, Hayden ML, Couture N, Platts-Mills TAE. Chemical treatment of carpets to reduce allergen: comparison of the effects of tannic acid and other treatments on proteins derived from dust mites and cats. J Allergy Clin Immunol 1995; 96: 325-333.
194. Halonen M, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Martínez FD. *Alternaria* as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1.356-1.361.
195. Wood RA, Chapman MD, Adkinson NF Jr, Eggleston PA. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. J Allergy Clin Immunol 1989; 83: 730-734.
196. de Blay F, Chapman MD, Platts-Mills TAE. Airborne cat allergen (Fel d I): environmental control with the cat in situ. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 1.334-1.339.
197. Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults (Cochrane Review). En: The Cochrane Library (1). Oxford: Update Software, 2003.
198. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. N Engl J Med 1997; 336: 1.356-1.363.
199. Eggleston PA, Wood RA, Rand C, Nixon WJ, Chen PH, Lukk P. Removal of cockroach allergen from inner-city homes. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 842-846.
200. McWhorter, Polis MA, Kaslow RA. Occurrence, predictors, and consequences of adult asthma in NHANESI and follow-up survey. Am Rev Respir Dis 1989; 139: 721-724.
201. American Thoracic Society. Cigarette smoking and health. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 861-865.
202. Jiménez Ruiz CA, Solano S, González JM, Ruiz M, Flórez S, Ramos A et al. Normativa para el tratamiento del tabaquismo (SEPAR). Arch Bronconeumol 1999; 335: 499-506.
203. Jiménez Ruiz CA, Barrueco M, Solano S, Torrecilla M, Domínguez M, Díaz-Maroto et al. Recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico del tabaquismo. Documento de consenso. Arch Bronconeumol 2003; 39: 35-41.
204. Linde K, Jobst KA. Homeopathy for chronic asthma (Cochrane Review). En: The Cochrane Library (1). Oxford: Update Software, 2003.
205. Linde K, Jobst K, Panton J. Acupuncture for chronic asthma (Cochrane Review). En: The Cochrane Library (1). Oxford: Update Software, 2003.
206. Medici TC, Grebski E, Wu J, Hinz G, Wuthrich B. Acupuncture and bronchial asthma: a long-term randomized study of the effects of real versus sham acupuncture compared to controls in patients with bronchial asthma. J Altern Complement Med 2002; 8: 737-750.
207. Huntley A, Ernst E. Herbal medicines for asthma: a systematic review. Thorax 2000; 55: 925-929.
208. Steurer-Stey C, Russi EW, Steurer J. Complementary and alternative medicine in asthma: do they work? Swiss Med Wkly 2002; 132: 338-344.
209. Ernst P, Fittzgerald JM, Spier S. Canadian Asthma Consensus Conference Summary of recommendations. Can Respir J 1996; 3: 89-100.
210. Partridge MR. Patient education. En: O'Byrne P, Thomsen NC, eds. Manual of asthma management. WB Saunders, 1995; 378-392.
211. Partridge MR, Hill SR. Enhancing care for people with asthma: the role of communication, education, training end self management. Eur Respir J 2000; 16: 333-348.
212. Evans D. To help patients control asthma the clinician must be a good listener and teacher. Thorax 1993; 48: 685-687.
213. Mellins RB, Evans D, Zimmerman B, Clark NM. Patient compliance. Are we wasting our time and don't know it? Am Rev Respir Dis 1992; 146: 1.376-1.377.
214. Gibson PG, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Bauman A, Hensley MJ et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma (Cochrane Review). En: The Cochrane Library (4). Oxford: Update Software, 2002.
215. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma (Cochrane Review). En: the Cochrane Library (1). Oxford: Update Software, 2003.

216. Gibson PG, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Bauman A, Hensley MJ et al. Self management education and regular practicioner review for adults with asthma. Cochrane database Syst Rev 2000; (2): CD 001117.
217. Simpson M, Buckman R, Steward M, Maguirre P, Lipkin M, Novack D et al. Doctor-patient communication: the Toronto consensus statement. Br Med J 1991; 303: 1.385-1.387.
218. Coulter A. Paternalism or partnership? Patients have grown up-and there's no going back. Br Med J 1999; 319: 719-720.
219. Creer TL. Medication compliance and childhood asthma. En: Krasnegor NA, Epstein L, Johnson SB, Yaffe SJ, eds. Developmental aspects of health compliance behavior. Hittsdale, NS: Lawrence Associate, 1993; 303-333.
220. Creer TL, Backial M, Burns KL. Living with asthma. I. Genesis and development of a self-management program for childhood asthma. J Asthma 1988; 25: 335-362.
221. Creer TL, Kotses H, Reynolds VC. Living with asthma: Part II. Beyond CARIH. J Asthma 1989; 26: 31-51.
222. Boulet L-P, Chapman KR, Green LW. Asthma education. Chest 1994; 106: 184S-196S.
223. Green LW, Frankish J. Theories and principles of health education applied to asthma. Chest 1994; 106: 219S-230S.
224. Beasley R, Cushley M, Holgate ST. A self help management plan in the treatment of adult asthma. Thorax 1989; 44: 200-204.
225. Ignacio García JM, González Santos P. Asthma self management education program by home monitoring of peack expiratory flow. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 353-359.
226. Gallefoss F, Bakke PS. Impact of patient education and self-management on morbidity in asthmatics and patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med 2000; 94: 279-287.
227. Abramson MJ, Bailey MJ, Couper FJ, Driver JS, Drummer OH et al. Are asthma medications and management related to deaths from asthma? Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 12-18.
228. Cowie RL, Revitt SG, Underwood MF, Field SK. The effect of a peak flow-based action plan in the prevention of exacerbations of asthma. Chest 1997; 112: 1.134-1.138.
229. Kendrick AH, Higgs CM, Whitfield MJ, Laszlo G. Accuracy of perception of severity of asthma: patients treated in general practice. Br Med J 1993; 307: 422-424.
230. Bijl-Hofland ID, Cloosterman SG, Folgering HT, Akkermans RP, van Schayck CP. Relation of the perception of airway obstruction to the severity of asthma. Thorax 1999; 54: 15-19.
231. Barnes PJ. Blunted perception and death from asthma. N Engl J Med 1994; 330: 1.383-1.384.
232. López-Viña A, del Castillo Arévalo F. Influence of peak expiratory flow monitoring on an asthma self-management education programme. Respir Med 2000; 94: 760-766.
233. Mullol J. Rinitis alérgica en el año 2000. Clasificación y tratamiento actualizado. Arch Bronconeumol 2000; 36: 605-607.
234. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 301-344.
235. Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. Thorax 1991; 46: 895-901.
236. Bousquet J, Cauwenberge P, Khaltaev N, in collaboration with the World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. ARIA Workshop Report. J Allergy Clin Immunol 2001; 108(5 Supl): 147-134.
237. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. Allergy Asthma Proc 1996; 17: 243-249.
238. Lamblin C, Tillie-Leblond I, Darras J, Dubrulle F, Chevalier D, Cardot E et al. Sequential evaluation of pulmonary function and bronchial hyperresponsiveness in patients with nasal polyposis: a prospective study. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 99-103.
239. Dykewicz MS, Finerman S. Executive Summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81: 463-468.
240. Anderson SD. Exercise-induced asthma. En: Middleton E, Reed C, Ellis E, Adkinson NF, Yunginger JW, eds. Allergy: Principles and practice. 3.ª ed. St. Louis: CV Mosby, 1988.
241. Drobnic F. Tesis Doctoral. Unitat Docent Hospital de la Sta. Creu i de St. Pau. UAB Barcelona, 1993.
242. Godfrey S. Exercise induced asthma: clinical, physiological, and therapeutic implications. J Allergy Clin Immunol 1975; 56: 1-17.
243. Valencia A, Casan P, Perpiñá M, Sebastián MD. Normativa para los tests de provocación bronquial inespecífica. Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio. Arch Bronconeumol 1998; 34: 36-44.
244. Anderson SD, Connolly NM, Godfrey S. Comparison of bronchoconstriction induced by cycling and running. Thorax 1971; 26: 396-401.
245. Bardagí S, Agudo A, González CA Romero PV. Prevalence of exercise-induced airway narrowing in school children from a Mediterranean town. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 1.112-1.115.
246. Wooley M, Anderson SD, Quigley BM, Duration of protective effect of terbutaline sulphate and cromolyn sodium a combination on exercise-induced asthma. Chest 1990; 97: 39-45.
247. Waalkens HJ, van Essen-Zanduliel EEM, Gerrilsen J, Duiverman EJ, Knol K. The effect of an inhaled corticosteroid (budesonide) on exercise-induced asthma in children. Eur Respir J 1993; 6: 652-656.
248. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. N Engl J Med 1998; 339: 147-152.
249. World antidoping Agency. [www.wada-ama.org].
250. Wenzel SE, Szefler SJ, Leung DYM, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe persitent asthma: persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 737-743.
251. Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1.532-1.539.
252. American Thoracic Society. Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma. Current understanding, recommendations, and unanswered questions. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2.341-2.351.
253. Nimmgadda SR, Spahn JD, Leung DY, Szefler SJ. Steroid-resistant asthma: evaluation and management. Ann Allergy Asthma Immunol 1996; 77: 345-355.
254. Rodríguez-Jerez F, Plaza V, Tárrega J, Casan P, Rodríguez J. Función tiroidea y asma de difícil control. Arch Bronconeumol 1998; 34: 429-432.
255. Weissler JC. Syndromes of severe asthma. Am J Med Sci 2000; 319: 166-176.
256. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult-to-control asthma. Contributing factors and outcome of a systematic management protocol. Chest 1993; 103: 1.662-1.669.
257. Wenzel SE. Approach to severe asthma: experience of a national referral center. En: Holgate ST, Boushey H, Fabbri L, eds. Difficult asthma. Londres: Dunitz, 1999; 535-543.
258. ERS Task Force. Difficult/therapy-resistant asthma. The need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. Eur Respir J 1999; 13: 1.198-1.208.
259. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. Eur Respir J 1990; 3: 588-593.
260. Quirce Gancedo S, Sastre Domínguez J. Definición y clasificación. En: Sastre J, Quince S, eds. Patología Respiratoria Alérgica Ocupacional. Emisa, 2003; 17-22.
261. Bernstein DI, Bernstein IL. Occupational asthma. En: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, eds. Allergy: Principles and practice. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc., 1998; 963-980.
262. Fraj J, Duce F, Lezaun A. La prueba de provocación bronquial específica en el diagnóstico de asma ocupacional. Arch Bronconeumol 1997; 33: 444-449.

263. Zacharisen MC. Occupational asthma. Med Clin North Am 2002; 86: 951-971.
264. Nannini LJ. Asma potencialmente fatal. Arch Bronconeumol 1997; 33: 462-471.
265. Centers for Disease Control. Asthma-United States, 1980-1990. JAMA 1992; 268: 1.995-1.999.
266. Lang DM, Polansky M. Patterns of asthma mortality in Philadelphia from 1969 to 1991. N Engl J Med 1994; 331: 1.542-1.546.
267. Sears MR, Rea HH. Patients ar risk for dyung of asthma: New Zealand experience. J Allergy Clin Immunol 1987; 80: 477-481.
268. Campbell DA, McLennan G, Coates JR, Frith PA, Gluyas PA et al. A comparison of asthma deaths and near fatal-asthma attacks in South Australia. Eur Respir J 1994; 7: 490-497.
269. Mitchell I, Tough SC, Semple LK, Green FH, Hessel PA. Near-fatal asthma: a population-based study of risk factors. Chest 2002; 121: 1.407-1.413.
270. Miller BC. Depression and asthma: a potentially lethal mixture. J Allergy Clin Immunol 1987; 80: 481-486.
271. Yellowless PM, Ruffin RE. Psychological defences and copting styles in patients following a life-threatening attacks of asthma. Chest 1989; 95: 1.293-1.303.
272. Strunk RC. Workshop on the identification of the fatality-prone patient with asthma. Summary of workshop discussion. J Allergy Clin Immunol 1987; 80: 455-457.
273. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S et al. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1.804-1.809.
274. Sur S, Crotty TB, Kephart GM, Hyma BA, Colby TV et al. Sudden-onset fatal asthma: a distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa? Am Rev Respir Dis 1993; 148: 713-719.
275. Plaza V, Serrano J, Picado C, Sanchis J. Rapid-onset fatal and near-fatal asthma. Frequency, clinical characteristics and course. Eur Respir J 2002; 19: 846-852.
276. Plaza V, Serrano J, Picado C, Cosano J, Ancochea J et al. Características clínicas de las crisis de Asma de Riesgo Vital en los pacientes sensibilizados a *Alternaria alternata*. Med Clin (Barc) 2003; en prensa.
277. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, Hida W, Homma M et al. Chemosensitivity and perception of dyspnoea in patients with a history of near-fatal asthma. N Engl J Med 1994; 330: 1.329-1.334.
278. Picado C. Classification of severe asthma exacerbations: a proposal. Eur Respir J 1996; 9: 1.775-1.778.
279. McFadden ER, Warren EL. Observations on asthma mortality. Ann Intern Med 1997; 127: 142-147.
280. Molfino NA, Nannini LJ, Rebuck AS, Slutsky AS. The fatality-prone asthmatic patient. Follow-up study after near-fatal attacks. Chest 1992; 101: 621-623.
281. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and prevention of death from asthma. N Engl J Med 2000; 343: 332-336.
282. Marquette CH, Saulnier F, Leroy O et al. Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 76-81.
283. Plaza V, Serrano J. Asma fatal o casi fatal. Experiencia española. Arch Bronconeumol 2000; 36: 13-18.
284. Kircher S. Variables affecting asthma course during pregnancy. Ann Allergy Asthma Inmunol 2002; 89: 463-466.
285. Demisse K. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. Am J Respir Care Med 1998; 158: 1.091-1.095.
286. Clifton VL. Alterations of placental vascular function in asthmatic pregnancies. Am J Respir Crit Care Med 2001: 164: 546-553.
287. Wendel PJ. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 150-154.
288. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. Obstet Gynecol 1999; 93: 392-395.
289. Harding SM. Gastroesophageal reflux and asthma: Insight into the association. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 251-259.
290. Diette GB, Krishnan JA, Dominici F, Haponik E, Skinner EA et al. Asthma in older patients. Factors associated with hospitalization. Arch Intern Med 2002; 162: 1.123-1.132.
291. Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux? A critical review of the literature. Chest 1998; 114: 275-283.
292. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 2002; 10: 685-692.
293. De Gracia J, Álvarez A, Mata F, Guarner L, Vendrell M, Gadtner S, Cobos N. Fibrosis quística en adultos: estudio de 111 pacientes. Med Clin (Barc) 2002; 119: 605-609.
294. Otero I, Montero C, Blanco M, Valino P, Verea H. Aspergilosis broncopulmonar alérgica pseudotumoral. Arch Bronconeumol 2000; 36: 351-353.
295. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. N Engl J Med 2000; 342: 756-762.
296. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. Arthritis Rheum 2000; 43: 414-419.
297. Orriols R, Roman A, Bosch J, Sampol G, Bernado L, Morell F. Síndrome de Churg-Strauss: 8 casos en los últimos 10 años. Med Clin (Barc) 1989; 92: 241-244.
298. Ríos JJ, Gómez J, Suárez I, Gutiérrez M, Vázquez JJ et al. Síndrome de Churg-Strauss. Nuestra experiencia en dos décadas. Rev Clin Esp 2000; 200: 597-601.
299. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. Medicine (Baltimore) 1999; 78: 26-37.
300. Noth I, Strek ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. Lancet 2003; 361: 587-594.
301. Lilly CM, Churg A, Lazarovich M, Pauwels R, Hendeles L et al. Asthma therapies and Churg-Strauss syndrome. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: S1-19.
302. Newman KB, Dubester SN. Vocal cord dysfunction: masquerador of asthma. Semin Respir Crit Care Med 1994; 15: 161-167.
303. Newman KB, Mason UG, Schmaling KB. Clinical features of vocal card dysfunction. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1.382-1.386.
304. Morris MJ, Deal LE, Bean DR, Gorbach VX, Morgan JA. Vocal cord dysfunction in patients with exertional dyspnea. Chest 1999; 116: 1.676-1.682.
305. Landwehr LP, Wood RP, Blager FB, Milgrom H. Vocal cord dysfunction mimicking exercise-induced bronchospasn in adolescents. Pediatrics 1996; 98: 971-974.
306. Christopher KL, Wood RP II, Eckert RC et al. Vocal-cord dysfunction presenting as asthma. N Engl J Med 1983; 308: 1.566-1.570.
307. Ramírez RJ, León I, Rivera LM. Episodic laryngeal diskinesia: clinical and psychiatric characterization. Chest 1986; 90: 716-721.
308. Gavin LA, Wamboldt M, Brugman S, Roesler TA, Wamboldt F. Psychological and family characteristics of adolescents with vocal cord dysfunction. J Asthma 1998; 35: 409-417.
309. Perkner JJ, Fennelly KP, Balkissoon R, Bartelson BB, Ruttenber AJ, Wood RP 2nd et al. Irritant associated vocal cord dysfunction. Occup Environ Med 1998; 40: 136-143.
310. McFadden ER, Zawadski DK. Vocal cord dysfunction masquering as exercise induced asthma: a physiologic cause for «choking» during athletic activities. Respir Crit Care Med 1996; 153: 942-947.
311. Rundell KW, Spiering BA. Inspiractory stridor in elite athletes. Chest 2003; 123: 468- 474.
312. Healley DE, Swift E. Paradoxical vocal cord dysfunction in an infant with stridor and gastroesophageal reflux. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1996; 34: 149-151.
313. Ayres JG, Gabbott PLA. Vocal cord dysfunction and laringeal hyperresponsiveness: a function of altered autonomic balance? Thorax 2002; 57: 284-285.

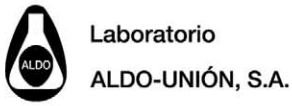
314. Andronopoulos MG, Gallivan GJ, Gallivan KH. PYLM, PUCD, EPL, and irritable larynx syndrome: what are we taking about and how do we treat it? J Voice 2000; 14: 607-618.
315. Goldman J, Muers M. Vocal cord dysfunction and wheezing. Thorax 1991; 46: 401-404.
316. Perkins P, Morris MJ. Vocal cord dysfunction induced by methacholine challenge Testing. Chest 2002; 122: 1.988-1.993.
317. Bahrainwala AH, Simon MR. Wheezing and vocal cord dysfunction mimicking asthma. Curr Opin Pulm Med 2001; 7: 8-13.
318. Sullivan M, Heywood BM, Beukelmon DR. A treatment for vocal cord dysfunction in female athletes: an outcome study. Laryngoscope 2001; 111: 1.751-1.755.
319. Brugman SM, Simons SM. Vocal cord dysfunction: don't mistake it for asthma. Physician Sports Med 1998; 26: 63-74.
320. Brightling CE, Wars R, Lay K, Wardlaw AJ, Pavrd ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 406-410.
321. Fujimura M, Ogawa H, Yasui M, Matsuda T. Eosinophilic tracheobronchitis and airway cough hypersensitivity in chronic non-productive cough. Clin Exp Allergy 2000; 30: 41-47.
322. Fujimura M, Ogawa H, Nishizawa Y, Nishi K. Comparison of atopic cough with cough variant asthma: is atopic cough a precursor of asthma? Thorax 2003; 58: 14-18.
323. GRASSIC. Effectiveness of routine self monitoring of peack flow in patients with asthma. Grampian Asthma study of integrated care. Br Med J 1994; 308: 564-567.
324. Martínez González A. Cómo organizar una consulta de asma y EPOC. En: Martín Zurro A, Argimon Pallas JM, Jiménez Villa J, eds. Atención al paciente con asma y EPOC en la consulta del médico de familia. 1.ª ed. Barcelona: Masson SA, 2002; 156-159.
325. Contel Segura JC. La atención a domicilio como modelo de atención compartida. Aten Primaria 2000; 25: 526-527.
326. Martín Zurro A. Compartir y coordinar la atención de los pacientes entre el hospital y la atención primaria. Algunas propuestas prácticas. Aten Primaria 2000; 26: 65-68.
327. Plaza V, Rodríguez Trigo G, Peiró M, Fernández S, Nolla T, Puig J et al. Grado de satisfacción de médicos de Atención Primaria y pacientes sobre un nuevo esquema asistencial neumológico extrahospitalario. Arch Bronconeumol 2003; 39: 57-61.
328. Taggart VS. Implementation of the guidelines: a patient's perspective. Eur Respir Rev 1995; 5: 112-115.

©2003 Grupo Español para el Manejo del Asma (GEMA)

Edita:

Aribau, 185-187, 2a planta / 08021 Barcelona
Tel.: 93 209 02 55 / Fax: 93 202 06 43
www.edicionesmayo.es

ISBN: 84-96122-10-7
Dipòsit legal: B-38.057-03
Impressió: Press Line
Traducció: Clara Vila Santandreu

Reservats tots els drets. No es pot reproduir cap part d'aquesta publicació, ni emmagatzemar-la en qualsevol sistema recuperable, ni transmetre-la per cap mitjà electrònic, mecànic, fotocopiat, en discs, ni per qualsevol altre forma de transmissió d'informació, sense la prèvia autorització per escrit del titular del *copyright*.

La Guia Espanyola per al Maneig de l'Asma
rep el suport de: